

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N° 1034

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Liliane GATTEGNO-GLUCKMAN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 28 Décembre 1943 à PAU (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le

MISE AU POINT
SUR LA VITAMINEMIE A

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1968

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Liliane GATTEGNO-GLUCKMAN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 28 décembre 1943 à Pau (Basses-Pyrénées)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

MISE AU POINT SUR LA VITAMINEMIE A

-:-

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6^e
1968



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E),
BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E),
CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), DEBRE (R),
FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F.de),
GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J),
LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P),
MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR
VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R),
QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A),
TANON (L), VERNE (J).

DOYEN Georges BROUET
1er assesseur Daniel BARGETON
2e assesseur Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A) HUARD (P)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F) POLONOVSKI (J) DESGREZ (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	{ BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	{ TUCHMANN- DUPLESSIS (H) COUJARD (R)

	MM.
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	{ LAURENCE (G)
	{ KUSS (R)
Pathologie exotique	{ VERNE (J.M)
Pathologie expérimentale et comparée	BRUMPT (L.C)
	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	{ LAROCHE (Cl)
	{ BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	{ PEQUIGNOT (H)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (J)
Pharmacologie	MAURICE (P)
	{ BOISSIER (JR)
Physiologie	{ LECHAT (P)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obsté- triques	{ PARROT (J)
Radiologie médicale	LEPAGE (F)
Technique chirurgicale et Chi- rurgie expérimentale	DESGREZ (H)
Thérapeutique	N...
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)
	N...

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie	CABROL (Ch)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	{ DEJOURS (P)
	{ SCHERRER (J)

	MM.
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L)
	{ GOUGEROT (L)
	{ ROUCAYROL (J.Cl)
	{ TUBIANA (M)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J)
{ Beaujon	LORTAT-JACOB (JL)
{ -	BAUMANN (J)
{ Cochin	LEGER (L)
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	PATEL (J)
{ St-Antoine	GOSSET (J)
{ Salpêtrière	SICARD (A)
{ Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AU-
	BIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE(P)
	{ Bicêtre DEPARIS (M)
	{ Broussais MILLIEZ (P)
	{ Cochin N...
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	{ Pitié DREYFUS (G)
	{ Saint-Antoine CONTE (M)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY(R)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G)
Clinique d'hydrologie et de cli- matologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pé- diatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN- BESANÇON(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER(J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN(R)
Cliniques obsté- triques	{ Baudelocque LACOMME (M)
	{ Saint-Antoine MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécolo- gique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
- - (Cochin)	BREGEAT (P)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI(P)
Clinique de pédiatrie et de puéri- culture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

MM.

Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BROUET (G)
Clinique de neuro-psychiatrie in- fantile (Salpêtrière)	MICHAUX(L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique de rhumatologie(Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgi- cale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique (F.Widal)	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique et ortho- pédique (R.Poincaré)	JUDET (R)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER(P)
- - (Necker)	COUVELAIRE(R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale (A.Chantin)	DOMART (A)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN(Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM(R)
Séméiologie et clinique chirurgi- cales (Broussais)	POILLEUX(F)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	(ANDRE (R)
	(BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
	(AZERAD (E)
	(BOUR (H)
	(CAROLI (J)
	(DREYFUS (B)
	(GROSSIORD(A)
Médecine	(LAMBLING(A)
	(LAUNAY (Cl)
	(PAYET (M)
	(PERRAULT(M)
	(SIGUIER (F)
	(WORMS (R)
Néphrologie	RICHET (G)

MM.

Neuro-chirurgie	Le BEAU (J)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pédiatrie	{ POLONOVSKI(CI)
	{ ROYER (P)
	{ KREIS (B)
Pneumo-Phtisiologie	{ MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
	{ CARTIER (P)
Biochimie médicale	{ GONNARD (P)
	{ NORDMANN (J)
Biologie médicale	HARTMANN (L)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BILSKI-
	PASQUIER(G)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
	{ COURSAGET(J)
Physique médicale	{ GREMY (F)
Physiologie	GIRARD (Fr)
Stomatologie	CHAPUT(Mme A)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P)
	Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)
	Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)

Secrétaire général de la Faculté M.LENA (J)
 Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la }
 Bibliothèque }
 Conservateur du Musée d'His } M.le Docteur HAHN(A)
 toire de la Médecine }

Conservateurs { Mlles DUMAITRE (P),
 { LAURENT (H), Le NOIR (G)

Bibliothécaires { Mmes CONTET (J),
 { FORGET (F), Mlles DU-
 { ROZOY (M.F.),
 { ROBERGE (D),
 { Dr. SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
 les dissertations qui lui seront présentées,
 doivent être considérées comme propres à leurs
 auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
 approbation ni improbation.

-:-

A mes PARENTS

A mon MARI

A mon FRÈRE

A mes SOEURS

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Professeur de clinique toxicologique à la
Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Avec notre respectueuse
reconnaissance

A Monsieur le Professeur agrégé J.L. BEAUMONT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Directeur scientifique du groupe de
recherches sur l'athérosclérose de
l'I.N.S.E.R.M.

Qui a bien voulu me guider dans
ce travail

Avec ma respectueuse reconnais-
sance

A Monsieur le Docteur J.L. RICHARD

Chef de la section cardiologie de
l'I.N.S.E.R.M.

Qui a bien voulu m'accorder
son aide

Avec mes remerciements les
plus sincères

A Mademoiselle Christiane VERDET

Technicienne au Laboratoire central de
l'Hôpital Boucicaut

Qui a dosé la vitaminémie A

Avec tous mes
remerciements

A mes maîtres d'externat :

Monsieur le Docteur VIGUIE

Monsieur le Professeur BARGETON

Monsieur le Professeur HOUDART

Monsieur le Professeur AZERAD

Monsieur le Professeur agrégé BEAUMONT

Monsieur le Professeur FAUVERT

Monsieur le Professeur agrégé BOIVIN

MISE AU POINT
SUR LA VITAMINEMIE A

— 2 —

P L A N

I - La vitamine A en biologie humaine

Etat des connaissances en 1968

1. CHIMIE
2. DOSAGE
3. METABOLISME

A : ABSORPTION

- 1/ Digestion des différentes formes de vitamine A
 - a) Carotène
 - b) Vitamine A alcool
 - c) Vitamine A acide
 - d) Vitamine A aldéhyde
- 2/ Transport de l'intestin au foie
 - a) Moyen d'étude : l'épreuve d'hypervitaminémie A
 - b) L'épreuve d'hypervitaminémie A et le métabolisme des chylomicros
- 3/ Facteurs influençant l'absorption
 - a) l'âge
 - b) concentration alimentaire
 - c) rôle des sels biliaires
 - d) rôle des graisses
 - e) influence des formes esters ou alcool et du solvant

B : UTILISATION

- 1/ Stockage hépatique
- 2/ Transport sanguin
- 3/ Facteurs qui interviennent
 - a) sur le stockage hépatique
 - b) sur le taux sanguin
- 4/ organes d'utilisation
 - a) RETINE
 - b) REIN

C : CATABOLISME

D : LA VITAMINEMIE A

II - Les grandes altérations de la vitaminémie A telles qu'elles sont dépistées lors de son dosage systématique dans les dyslipidémies et dans diverses maladies métaboliques

- 1) Hypovitaminoses A par insuffisance d'apport exogène
- 2) Hypervitaminoses A par excès d'apport exogène
- 3) Les altérations de l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée dans l'athérosclérose humaine
- 4) Les altérations de la vitaminémie A dans les hyperlipidémies par auto-anticorps
- 5) Vitamine A. Vitamine E et lipides dans le sérum d'enfants atteints de sclérose fibro-kystique du pancréas ou de cardiopathies congénitales.

INTRODUCTION

-:-

La vitamine A de l'organisme humain a un rôle vaste et encore mal connu.

Le but de ce travail n'est pas l'étude des hypovitaminoses A par carence alimentaire, qui sévissent encore dans certains pays tels les Indes ; en France et dans les autres pays à haut niveau de vie existe un autre fléau, l'athérosclérose humaine.

Or, il est actuellement prouvé que certaines hyperlipidémies athérogènes s'accompagnent d'hypervitaminoses A.

Quel est le lien physiologique unissant les deux phénomènes ?

Quelle contribution la connaissance de la vitamine A peut-elle apporter à l'élucidation de certains phénomènes responsables d'hyperlipidémies ?

Le présent travail se propose de répondre à ces questions, autant que cela est possible en 1968. C'est pourquoi dans un premier temps, nous exposerons le métabolisme de la vitamine A chez l'homme, tel qu'il est connu en 1968. Puis nous étudierons dans une population d'hommes de la région parisienne de 20 à 55 ans, à jeun le matin, quel est le taux moyen de la vitamine A ?

Si ce taux varie ou non en fonction de l'âge ?

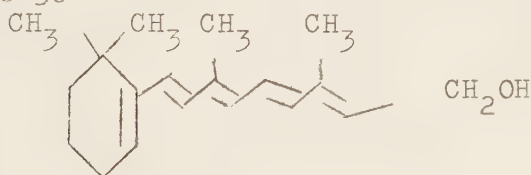
De telles enquêtes ont déjà été réalisées dans d'autres pays, notamment au Danemark, mais jamais en France.

Enfin nous aborderons quelques-unes des grandes altérations de la vitaminémie A telles qu'elles sont dépistées lors de son dosage systématique dans les dyslipidémies et dans certaines maladies métaboliques.

I - ETUDE CHIMIQUE DE LA VITAMINE A ET DU CAROTENE (18) (23).

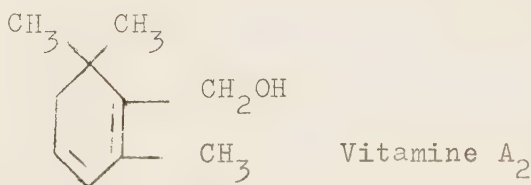
Avant d'étudier le métabolisme de la vitamine A, il convient de préciser ce qu'est la vitamine A au point de vue chimique et les méthodes utilisées pour son dosage.

La vitamine A répond à la formule brute $C_{20}H_{30}O$ établie par P. KARRER.



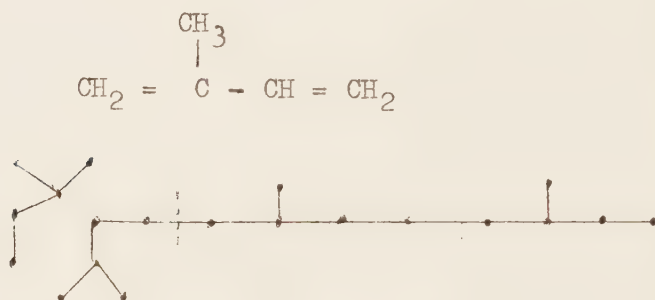
C'est un alcool primaire polyéthénique à doubles liaisons conjuguées. La chaîne carbonée se termine par un noyau hexagonal portant une double liaison située en $\alpha \beta$ par rapport à la chaîne.

Les doubles liaisons possèdent la configuration trans. Il est en outre important de signaler l'existence de vitamine A ester, aldéhyde et acide. La vitamine A_2 est le dérivé déshydrogéné sur le noyau du rétinol ou vitamine A_1 .



Cette modification se produirait normalement in vivo. Récemment la possibilité d'existence

de stéréoisomères (18) de la vitamine A a été reconnue. Ceux-ci se forment probablement lorsque des sources de vitamine A naturelle sont exposées à la lumière ultra-violette, aux dérivés iodés, ou à d'autres catalyseurs reconnus capables de convertir les doubles liaisons trans en doubles liaisons cis. Il existe ainsi le 3 cis vitamine A, le 5 cis vitamine A, le 3-5 di-cis vitamine A. La formule de la vitamine A peut être considérée comme dérivant de 4 molécules d'isoprène.



Propriétés.

C'est une molécule liposoluble, soluble dans les solvants organiques, insoluble dans l'eau, facilement détruite par oxydation.

PRECURSEURS DE LA VITAMINE A (18) (23).

La vitamine A trouve son origine dans des précurseurs sans action vitaminique propre qui font partie des pigments végétaux caroténoïdes.

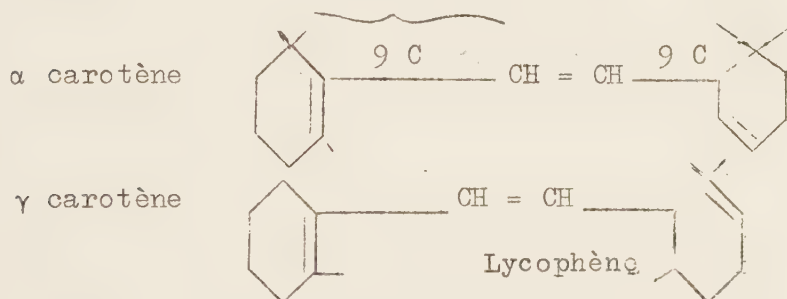
Il en existe trois formes :

les carotènes α , β et γ répondant à la formule brute $\text{C}_{40} \text{H}_{56}$.

Le plus important est le β carotène. Sa formule fut établie par le Pr. KARRER de Zurich qui en étudia le degré d'insaturation.

Il possède une molécule symétrique, son hydrolyse fournit par ouverture de la double liaison située au milieu de la chaîne carbonée deux molécules de vitamine A. Cette hydrolyse aurait lieu principalement dans l'intestin grêle. Cependant, l'expérience montre que le β carotène ne présente pas le pouvoir vitaminique auquel on pourrait s'attendre ; le rendement n'est que de 30 à 50 %. La rupture se ferait donc au niveau d'une des doubles liaisons terminales de la chaîne qui se dégraderait jusqu'au carbone C_{15} dont la fonction aldéhyde est finalement réduite en fonction alcool.

Les carotènes α et γ ne peuvent donner en tout état de cause qu'une seule molécule de vitamine A.



Dans le foie, on conçoit aisément que le β carotène soit le plus actif des 3 isomères.

PROPRIETES PHYSIQUES (23)

Holmes et Corbett cristallisèrent la vitamine A sous forme d'aiguilles jaunes pâles. Les cristaux obtenus étaient préparés à partir d'huile de poisson. Actuellement, non seulement l'isolement de la vitamine A est aisé mais encore sa synthèse est réalisée industriellement.

II - DOSAGE

Quant à son dosage, les premiers essais utilisèrent des méthodes biologiques :

- emploi de la vitamine A comme facteur anti-xerophthalmiant ;
- étude de la croissance de rats soumis à des régimes comportant de plus ou moins grandes quantités de vitamine A ;
- prévention contre la dégénérescence nerveuse.

Cependant, ces tests ne permettent pas de distinguer les effets dus à la seule vitamine A de ceux dus à ses provitamines : car par exemple, sous l'influence du seul carotène, on peut observer chez de jeunes rats une croissance non négligeable.

Il importait donc de découvrir des méthodes plus spécifiques d'estimation.

On eut alors recours à la spectrophotométrie : l'appréciation des quantités de provitamines est réalisée grâce à leur absorption dans la région du spectre située à 460 m μ .

La lecture spectrophotométrique est aisée, mais l'extraction complète et la séparation d'autres pigments jaunes peut être difficile.

Quant à la vitamine A : son pic d'absorption au spectrocolumètre se situe à 328 m μ .

Actuellement les méthodes d'extraction et de séparation sont bien mises au point.

Le dosage utilise soit une réaction colorimétrique au trichlorure d'antimoine (réactif de

Carr et Price (13)), c'est cette réaction qui est utilisée dans l'étude qui va suivre sur la vitaminémie A,

soit une mesure d'absorption en ultra-violet, suivie d'irradiation ultra-violette qui détruit la vitamine A et de nouveau une mesure d'absorption en ultra-violet. Le taux de la vitamine A étant donné par soustraction de ces deux mesures (Chevalier = Orsay).

La vitamine A est dosée sur le sérum issu du caillot de sang veineux selon la technique d'Embree, Ames, Lehman et Harris (19) qui est un peu plus pratique que celle de Raoul et Janot (25).

METHODES DE DOSAGE DU CAROTENE ET DE LA VITAMINE A (19) (25).

REACTIFS EMPLOYES

- 1) HCCL₃ anhydre
- 2) Alcool absolu
- 3) Ether de pétrole
- 4) Réactif de Carr et Price (13) (très corrosif pour la peau).

Trichlorure d'antimoine à saturation dans du chloroforme anhydre - 300 g de trichlorure d'antimoine pur cristallisé dans 1 l H CCL₃.
On agite.

On laisse reposer une nuit (il doit toujours y avoir des cristaux non dissous dans le flacon).

5) Solutions étalons de vitamine A.

On fait une solution mère étalon à 1000 γ/ml.

Pour cela on pèse 20 mg de vitamine A cristal-

lisée et on ajoute q.s.p. 20 ml de HCCl_3 puis on fait les dilutions suivantes :

- 5 ml de la sol. à 1000 γ /ml + 95 ml HCCl_3
- solution à 50 γ /ml
- 12 ml de la sol. à 50 γ /ml + 8 ml HCCl_3
- solution à 30 γ /ml
- 5 ml de la sol. à 30 γ /ml + 5 ml HCCl_3
- solution à 15 γ /ml
- 6 ml de la sol. à 30 γ /ml + 12 ml HCCl_3
- solution à 10 γ /ml
- 5 ml de la sol. à 10 γ /ml + 5 ml HCCl_3
- solution à 5 γ /ml
- 3 ml de la sol. à 10 γ /ml + 7 ml HCCl_3
- solution à 3 γ /ml
- 1 ml de la sol. à 10 γ /ml + 9 ml HCCl_3
- solution à 1 γ /ml

On établit une courbe d'étalonnage en prenant 0,1 ml de chaque dilution + 0,9 de réactif de Carr et Price lue à 620 m μ au spectrophotomètre.

6) Solutions étalons de carotène

a/ courbe de correction

On fait une solution mère de carotène à 1000 γ /ml pour cela, on pèse 20 mg de β carotène et on ajoute q.s.p. 20 ml HCCl_3 .

Puis on fait les dilutions suivantes :

5 ml	de la sol. de carotène	à 1000	γ	/ml	+	95 ml	HCCl ₃	- solution	à 50	γ	/ml
8 ml	"	à 50	γ	/ml	+	2 ml	"	"	à 40	γ	/ml
6 ml	"	à 50	γ	/ml	+	4 ml	"	"	à 30	γ	/ml
5 ml	"	à 50	γ	/ml	+	5 ml	"	"	à 25	γ	/ml
4 ml	"	à 50	γ	/ml	+	6 ml	"	"	à 20	γ	/ml
3 ml	"	à 50	γ	/ml	+	7 ml	"	"	à 15	γ	/ml
2 ml	"	à 50	γ	/ml	+	8 ml	"	"	à 10	γ	/ml
1 ml	"	à 50	γ	/ml	+	9 ml	"	"	à 5	γ	/ml
1 ml	"	à 10	γ	/ml	+	9 ml	"	"	à 1	γ	/ml

On prend 0,1 ml de chaque dilution + 0,9 de réactif de Carr et Price, on lit à 620 m μ et on trace la courbe d'étalonnage.

Cette courbe servira de courbe de correction pour la vitamine A.

La corrélation du carotène en présence de réactif de Carr et Price interférant légèrement avec la coloration de la vitamine A.

b) Courbe d'étalonnage.

On refait les mêmes dilutions avec de l'éther de pétrole à partir d'une solution mère de α β carotène à 1000 γ /ml dans l'éther de pétrole. Lire à 440 m μ établir la courbe d'étalonnage.

TECHNIQUE

1/ EXTRACTION.

Dans un pot à centrifugation à vis mettre :

1,25 ml de sérum

1,25 ml d'alcool absolu g à g en agitant.

Ajouter 10 ml d'éther de pétrole R.P.

Boucher avec bouchon de caoutchouc et agiter 10' au shaker.

Mettre le bouchon à vis et centrifuger 5' à petite vitesse. Décanter 8 ml d'éther de pétrole surnageant et les mettre dans un tube rodé.

2/ COLORATION.

a) Carotène

Evaporer complètement les 8 ml d'éther de pétrole, reprendre par 1 ml d'éther de pétrole, lire directement à 440 m μ au spectrophotomètre contre un blanc de 1 ml d'éther de pétrole pur.

Convertir la D.O. en γ de carotène sur la courbe (soit X). Le taux de carotène en γ % est $X \times 100$.

b) Vitamine A

La solution qui a servi à la mesure du taux de carotène est récupérée (la cuve lavée à l'é-

ther de pétrole) et à nouveau évaporée à sec.

Mettre une nuit dans un dessiccateur sous P_2O_5 .

Reprendre par 0,1 ml de $HCCL_3$ anhydre - agiter.

Mettre dans la cuve du spectrophotomètre, rincer le tube : par 2 fois 0,1 ml de $HCCL_3$ et ajouter 0,7 ml de réactif de Carr et Price donnant une coloration bleue spécifique.

Les 0,7 ml de réactif de Carr et Price doivent s'écouler en moins de 5 secondes dans la cuve et le chiffre de densité optique doit être lu lorsque la dernière goutte de réactif est tombée dans la cuve.

Lire la D.O. à 620 m μ contre un blanc composé de 0,3 ml de $HCCL_3$ anhydre + 0,7 ml de réactif de Carr et Price.

CALCULS

On soustrait de la D.O. du dosage de la vitamine A, la D.O. calculée sur la courbe de correction du carotène.

Cette D.O. corrigée X 100 est le taux de vitamine A en γ vitamine A %, ou
en unité = $1 \gamma \times 3,3 = 1$ unité de vitamine A %.

La pipette et la cuve du spectrophotomètre servant à cette réaction sont conservées dans du $HCCL_3$ anhydre. La moindre trace d'eau donne un précipité blanc.

III - METABOLISME DE LA VITAMINE A.

La vitamine A sanguine aisément dosable par les méthodes préalablement citées, est prin-

ciatement une vitamine A alcool, 10 - 17 % seulement sont sous forme estérifiée. (24)

La vitamine A alimentaire est absorbée au niveau de l'intestin grêle, puis transportée par les chylomicrons (4) (5) jusqu'au foie, où elle est stockée (23) (18) et enfin libérée dans la circulation sanguine selon les besoins de l'organisme.

Classiquement, la vitamine A proposée à la barrière intestinale, est, soit une vitamine A alcool, dans ce cas elle est estérifiée dans la paroi intestinale (15), soit, s'il s'agit d'une vitamine A ester, elle est hydrolysée et réestérifiée dans la paroi intestinale (15).

Ainsi la vitamine A apportée au foie par les chylomicrons est surtout une vitamine A ester de longues chaînes d'acides gras (15).

Récemment, J.S.K. David et Ganguly ont montré que la vitamine A acide (17) est également absorbée par les cellules intestinales. En effet, elle est retrouvée dans le sang après son ingestion, mais a totalement disparu lorsque les dosages sont effectués à 36 - 48 h. de l'ingestion ; donc elle n'est pas stockée dans l'organisme. Peut-être est-elle transformée en quelque métabolite inconnu ?

Enfin J.S.K. David et Ganguly ont aussi mis en évidence que la vitamine A aldéhyde alimentaire (16) est soit oxydée en acide par les cellules intestinales, soit réduite en alcool et réestérifiée dans l'intestin.

De plus, il est important de noter que la vitamine A de l'organisme provient aussi de l'absorption du β carotène = (18) (23).

En effet, celui-ci est partiellement absorbé intact par l'intestin puis transporté au foie, partiellement transformé en vitamine A par les cellules intestinales.

Ainsi l'absorption de la vitamine A et de ses provitamines se fait en deux étapes :

- la première est la digestion des différentes formes de vitamine A alimentaire et de ses provitamines (23) ;
- la seconde comporte le transport de la vitamine A digérée de l'intestin au foie (4) (5).

Enfin, nous envisagerons les différents facteurs influençant l'absorption : l'âge, la concentration alimentaire de vitamine A, les sels biliaires, les graisses, le solvant et la forme absorbée ester ou alcool (18) (23).

A/ ABSORPTION

1) ABSORPTION INTESTINALE DE LA VITAMINE A ET DE SES PRECURSEURS.

a. Absorption intestinale du β carotène.

Le β carotène est le précurseur de la vitamine A le plus largement distribué tant dans le domaine animal que végétal, et celui dont l'importance biologique est certainement la plus grande.

Actuellement on sait que le β carotène peut être absorbé intact, en petite quantité, transporté par la lymphe et le sang, stocké dans le foie et d'autres tissus et excrété dans le lait par certaines espèces animales.

Chez l'homme, il en est ainsi car le β carotène est normalement véhiculé par la circulation sanguine et peut y être aisément dosé.

Cependant lors de son absorption intestinale, le β carotène est largement transformé en vitamine A aldéhyde (23) (Moore-Goodman), cette vitamine A aldéhyde est ensuite réduite en vitamine A₁ alcool (rétinol) estérifiée, et transportée au foie par les chylomicrons comme la vitamine A alimentaire : ce fait fut d'abord démontré par Th. Moore (23) qui constata que l'administration du seul β carotène, chez des rats par ailleurs carencés en vitamine A, provoquait une augmentation de la vitaminémie A.

En outre, cette biosynthèse active de la vitamine A à partir du β carotène peut être étudiée, sur des cellules libres d'intestin de rat en fractions homogènes. L'activité enzymatique est

située dans la fraction soluble protéique de l'homogénat muqueux.

La réaction ne se fait qu'en présence d'O₂ moléculaire, de sels biliaires et de glutathion. Les hormones thyroïdiennes semblent activer cette réaction (24). Elle aboutit à la formation de 50 % de retinène (Deuels) (18).

De même l' α et le γ carotène seraient susceptibles de transformation en vitamine A dans la paroi intestinale. Si cela n'était, on en trouverait en quantité appréciable dans la lymphe et dans le sang.

b. Absorption intestinale de la vitamine A alcool et ester (15).

L'intérêt de cette étude provient surtout du fait capital suivant :

à savoir que le métabolisme des graisses et huiles est à certains stades intimement lié à celui des vitamines liposolubles.

C'est parce que les graisses se comportent comme des solvants à ces vitamines, que graisses et vitamines atteignent simultanément le tractus gastro-intestinal afin d'y être digérées, absorbées, puis transportées au foie et aux tissus (Deuels) (18).

Les mécanismes entrant en jeu lors de l'absorption (18) intestinale de la vitamine A sont différents selon qu'il s'agit d'une vitamine A ester ou d'une vitamine A alcool proposée à la barrière intestinale. Ils ont été décrits de façon approfondie par J.S.K. David et Ganguly (15).

La vitamine A alcool est largement estérifiée lors de son absorption intestinale : en effet, l'élévation plasmatique consécutive à son ingestion est essentiellement due à une vitamine A ester.

La vitamine A ester (J.S.K. David et Ganguly), elle, est principalement hydrolysée avant son absorption intestinale et réestérifiée dans la paroi intestinale (15).

Ainsi dès leur arrivée dans la lumière de l'intestin grêle, les métabolismes de la vitamine A, du cholestérol et des triglycérides alimentaires sont parallèles. De même qu'il existe une lipase et une cholestérase pour le cholestérol estérifié et les triglycérides, de même il semble exister une hydrolase pancréatique pour la vitamine A ester.

En outre, de même que les 2 monoglycérides qui pénètrent les cellules intestinales sous forme micellaire, le cholestérol alcool, le rétinol et la vitamine A ester sont repris par les cellules intestinales sous forme de micelles.

C'est pour toutes ces raisons que des travaux portant sur le mécanisme d'absorption de la vitamine A et du cholestérol ont été réalisés par J.S.K. David et Ganguly. Ils ont décrit comparativement en ce qui concerne la vitamine A et le cholestérol, la localisation des hydrolases intestinales et des synthétases respectives de ces 2 corps (17).

MATERIEL ET METHODES UTILISEES PAR J.S.K. DAVID ET GANGULY (17) (Bombay).

Le rétinol et la vitamine A ester obtenus à partir des produits ROCHE, furent purifiés par chromatographie sur colonne d'alumine.

Le cholestérol 14 C fut obtenu dans le centre radiochimique Amerstam et son ester oléique fut préparé. Pour chaque expérience, le cholestérol ester marqué fut dilué avec $7,7 \mu$ moles de cholestérol ester non marqué (méthode de dilution isotopique).

Des rats mâles, albinos, pesant 130 g, furent utilisés pour ces expériences.

Après un jeûne de 24 h., il leur fut administré par voie orale $7,7 \mu$ moles de cholestérol ester ayant une activité de 50.000 impulsions/mn ou $10,5 \mu$ moles d'acétate de vitamine A, chacun des corps ayant été dissous dans l'huile, les animaux furent tués au moment de l'administration : après quoi le contenu de l'intestin grêle fut lavé dans 12 ml de sérum physiologique. Le mucus intestinal fut immédiatement prélevé et traité.

Les micelles et la phase graisseuse du contenu intestinal furent séparés par les méthodes décrites par Hoffmann et Borgstrom avec les modifications suivantes :

- le contenu intestinal lavé fut chauffé au bain-marie à 60-70° pendant 10 minutes en atmosphère nitreuse de façon à détruire l'activité lipolytique.

Le tout fut refroidi à 0° C et centrifugé pendant 10 mn à 750 g. Le supernageant fut ensuite centrifugé pendant 2 heures à 100.000 g. de 0 à 5° C. Le reste fut identique à ce qui avait été décrit par Hoffmann et Borgstrom.

-- RESULTATS

-- DISTRIBUTION INTRACELLULAIRE DE L'ACTIVITE
DE L'HYDROLASE DE LA VITAMINE A ESTER ET DE
LA SYNTHETASE DANS LE MUCUS INTESTINAL DE RAT.

Les unités enzymatiques sont exprimées en μ moles de rétinol libéré ou de vitamine A estérifiée par heure et par mg de protéine. Les chiffres entre parenthèse sont les pourcentages par rapport à tout l'homogénat. Les valeurs indiquées sont les moyennes obtenues au cours de 4 expérimentations au moins.

TABLEAU (tiré du travail de J.S.K. DAVID et J. GANGULY).

<u>Fraction muqueuse</u>	<u>Activité de l'hydrolase</u>	<u>Activité de la synthétase</u>
<u>Homogénat entier</u>	7077 (100 %)	4987 (100 %)
<u>Bordure en brosse + noyau</u>	4109 (58 %)	1971 (39 %)
<u>Mitochondries</u>	1092 (14 %)	529 (11 %)
<u>Microsomes</u>	1171 (17 %)	515 (10 %)
<u>Supernageant non particulaire</u>	1746 (24 %)	2256 (45 %)

On constate donc, que les plus grandes quantités d'hydrolase furent retrouvées dans la bordure en brosse et le noyau des cellules de

l'intestin grêle. Le reste de l'activité de l'hydrolase étant réparti dans les autres fractions, mitochondries, microsomes supernageant de façon plus ou moins égale.

Par ailleurs l'activité de la synthétase est presque également répartie entre la bordure en brosse, le noyau et la fraction non particulière, tandis que mitochondries et microsomes en contiennent de plus petites quantités.

La répartition de l'hydrolase et de la synthétase du cholestérol est différente.

La bordure en brosse isolée contient presque toute la quantité de l'hydrolase, alors que les particules dépourvues de bordure en brosse et le supernageant ne contiennent aucune activité d'hydrolyse mais contiennent 18 % et 56 % respectivement de l'activité de la synthétase.

Pour compléter cette étude, J.S.K. David et Ganguly ont analysé :

LA REPARTITION DE LA VITAMINE A ET DU CHOLESTÉROL DANS LE CONTENU INTESTINAL, LA BORDURE EN BROSSSE ET D'AUTRES FRACTIONS DE LA MUQUEUSE INTESTINALE DE RATS, ayant été nourris avec de la vitamine A acétate et du cholestérol 14 C ester oléique.

Les rats avaient absorbé par voie orale $7,7 \mu$ moles d'oléate de cholestérol 14 C ou d'acétate de vitamine A ($10,5 \mu$ moles) dans 0,5 ml d'huile et la radioactivité fut mesurée 1 heure après l'alimentation. Les valeurs sont exprimées pour la totalité de l'intestin grêle et chaque valeur représente la moyenne des valeurs pour 6 rats.

Les chiffres entre parenthèse représentent la quantité de cholestérol exprimé en $m \mu$ moles.

Tableau tiré de l'article de
J.S.K. David et J. Ganguly

<u>Fraction</u> <u>muqueuse</u>	<u>Cholesté-</u> <u>rol non</u> <u>estérifié</u>	<u>Choles-</u> <u>térol</u> <u>estéri-</u> <u>fié</u>	<u>Réti-</u> <u>nol</u>	<u>Vitami-</u> <u>ne A</u> <u>ester</u>
Contenu in-) testinal) phase gras-) seuse)	555 (25 g)	1150 (518)	70	98
Micelle	790 (880)	0	91	49
Bordure en brosse	880 (320)	0	156	70
Particules) dépourvues de) bordure en) brosse)			136	189
Supernageant) non particu-) laire)			32	73,5

Donc : la vitamine A est retrouvée sous forme ester et sous forme alcool dans toutes les fractions en particulier dans les 2 phases grasses et micellaires.

Au contraire, seul le cholestérol alcool fut retrouvé dans les micelles - celles-ci étant totalement dépourvues de cholestérol ester ce qui laisse supposer que le cholestérol ester de

la lumière intestinale est incapable de pénétrer la phase micellaire : donc l'hydrolyse du cholestérol ester alimentaire est accomplie grâce à l'hydrolase pancréatique et l'hydrolase de la bordure en brosse n'a qu'un très petit rôle.

Pour ce qui est de la vitamine A, il était intéressant pour J.S.K. David et Ganguly d'étudier la nature des esters de la vitamine A présents dans ces différentes fractions car une telle information était susceptible d'indiquer les lieux d'hydrolyse et de resynthèse de la vitamine A ester durant l'absorption intestinale.

Ces esters furent séparés par chromatographie en 2 fractions l'une contenant la vitamine A ester acétique, l'autre les esters d'acides gras à longues chaînes.

Les résultats de ce travail montrent qu'après alimentation avec la vitamine A ester acétique on retrouve simultanément dans les phases grasses et micellaires, l'acétate de vitamine A et les esters de vitamine A à acides gras à longues chaînes, tandis que la bordure en brosse ne contient que l'acétate, et la fraction non particulière les esters à longues chaînes.

TABLEAU : COMPOSITION EN VITAMINE A ESTER DU
CONTENU INTESTINAL, BORDURE EN BROSSSE
ET FRACTION NON PARTICULAIRE DU MUCUS
DE RAT NOURRI AVEC L'ACETATE DE VITA-
MINE A.

L'acétate de vitamine A (10,5 m μ moles)
dans 0,5 ml d'huile, fut administré à des rats.

Les valeurs sont les moyennes obtenues pour
4 rats.

TABLEAU tiré de l'article de J.S.K. DAVID (15)

<u>FRACTION muqueuse</u>	<u>Acétate en m μ moles</u>		<u>esters à longues chaînes</u>	
<u>Contenu intestinal</u>	30 mn	120 mn	30 mn	120 mn
<u>Phase graisseuse</u>	238	186	49	266
<u>Micelle</u>	35	77	35	63
<u>Bordure en brosse</u>	88	70	0	35
<u>Particules libérées de la bordure en brosse</u>	-	26	-	32
<u>Supernageant non particulaire</u>	0	0	35	70

Mahadevan et ses collaborateurs ont montré que l'hydrolase intestinale de la vitamine A est probablement située à la surface externe de la cellule tandis que la synthétase elle, est à l'intérieur de la cellule.

Il apparaît donc possible que l'hydrolyse de la vitamine A ester se fasse à la surface de la bordure en brosse située du côté de la lumière intestinale, tandis que la synthèse de l'ester à partir de l'alcool s'effectue à l'opposé, vers l'intérieur de la cellule.

Une orientation identique a été proposée pour le cholestérol.

La vitamine A ester des micelles est probablement reprise par la bordure en brosse.

30 mn après l'ingestion de vitamine A ester, J.S.K. David et J. Ganguly retrouvaient l'acétate au niveau de la bordure en brosse.

Il est donc logique de supposer que l'acétate est absorbé sur la surface externe de la bordure en brosse où l'hydrolase complète son hydrolyse.

Il est également significatif que la bordure en brosse contienne de grandes concentrations de rétinol. Ainsi succédant à l'hydrolyse de l'ester alimentaire, le rétinol traverse la bordure en brosse pour pénétrer la cellule.

En outre, il est très significatif de constater que la concentration micellaire de rétinol est supérieure à celle des esters de vitamine A.

Il semble donc qu'une quantité appréciable de rétinol soit reprise par la bordure en brosse,

ainsi l'hydrolase pancréatique plus puissante joue certainement un rôle significatif dans l'hydrolyse de la vitamine A ester alimentaire.

Tandis qu'à 30 mn de l'ingestion on ne retrouve pas de vitamine A ester à longues chaînes d'acides gras dans la bordure en brosse, une certaine quantité de ces esters est retrouvée à 120 mn de l'ingestion.

Deux raisons peuvent expliquer cette constatation : ces esters sont peut-être des esters micellaires repris par la bordure en brosse, ou bien ils auraient été synthétisés par la synthétase située à la surface interne de la bordure en brosse.

De toutes façons, c'est à l'intérieur même de la cellule intestinale que les plus grandes proportions de synthétase sont retrouvées. Ceci est confirmé par le fait qu'aux deux intervalles de temps, c'est dans la fraction non particulière que les plus grandes quantités de vitamine A ester à longues chaînes d'acides gras sont retrouvées.

Ainsi, cette étude montre clairement : que bien que le métabolisme des graisses soit identique par certaines réactions chimiques à celui de la vitamine A, certaines divergences peuvent être mises en lumière, surtout pour ce qui est du cholestérol.

c. Absorption intestinale de la vitamine A acide (17).

En 1946, la vitamine A acide fut synthétisée par Arens et Van Dorp. Cependant son importance biologique ne fut appréciée que très récemment.

Dans leurs travaux, Arens et Van Dorp constatèrent que la vitamine A acide peut remplacer le rétinol. En effet, elle permet la croissance harmonieuse de jeunes rats par ailleurs carencés en autres formes de vitamine A (alcool, ester, aldéhyde).

Mais, dans le foie de ces rats ayant absorbé de fortes quantités de vitamine A acide, ils ne retrouvèrent ni l' alcool, ni l'acide. Il semblait donc que chez les rats, l'acide n'est ni transformé en alcool, ni stocké tel quel.

Moore suggéra que puisque l'acide n'est pas transformé en alcool, il ne peut pas intervenir dans le mécanisme de la vision. Cette hypothèse fut confirmée par Dowling et Wold.

Ces derniers montrèrent en effet que quoique la croissance des rats nourris avec de l'acide rétinolique et carencés en autres formes de vitamine A, s'effectuait normalement, ils devenaient aveugles.

Ils montrèrent aussi que dès qu'on cessait l'administration de la vitamine A acide, les rats perdaient du poids, ce qui confirmait le fait que la vitamine A acide n'est pas stockée chez le rat.

Récemment, de multiples travaux ont montré que l'acide est absorbé par plusieurs espèces animales.

Ainsi Jurkowitz constata chez l'homme que trois heures après l'ingestion de fortes doses d'acide, celui-ci pouvait être retrouvé en quantité considérable dans le sang.

De même on pouvait retrouver de fortes quantités d'acide dans le foie, le sang et l'intestin grêle de poussins.

Mais au bout de 18 heures, la vitamine A acide paraît avoir complètement disparu de ces tissus.

Ganguly et ses collaborateurs, lors de leur étude concernant l'activité biologique de la vitamine A acide notèrent qu'une dose unique de 500 μ g de l'acide est suffisante pour assurer à elle seule la croissance de jeunes rats près de 4 semaines.

Ils suggérèrent que non seulement l'acide est absorbé par les rats mais encore que ses effets persistent un certain temps.

J. Ganguly et ses collaborateurs ont alors étudié chez le rat, la répartition de la vitamine A acide consécutive à une ingestion orale, dans certains tissus de l'organisme.

Les résultats de leurs expériences montrent qu'une heure après l'administration d'acide, celui-ci apparaît en quantité considérable à la fois dans la lumière, les cellules muqueuses et les muscles de l'intestin grêle et dans le sang et le foie des rats.

Dans d'autres expériences, au cours desquelles des prélèvements sanguins ont été effectués 30 mn après l'ingestion, ils ont détecté 15,6 mg d'acide pour 5 ml de sang.

Ils remarquèrent aussi que quoique la vitamine A acide est toujours présente en quantité importante dans l'estomac à 6 heures de l'ingestion, son taux diminue rapidement au niveau de l'intestin grêle, dès la 1ère heure.

Cependant, les quantités de vitamine A acide présentes dans le mucus et les muscles de l'intestin grêle, le sang, le foie, atteignent en

une heure un taux qui reste stable pendant quatre heures. Après quoi, il décline rapidement, ce qui signifie, qu'à aucun moment ces tissus ne restent à l'écart du processus d'absorption, ce qui se traduirait non pas par un palier, mais par un pic au niveau de leur courbe d'absorption.

Ces expériences furent continuées jusqu'à 48 h. de l'administration.

A 24 heures de l'ingestion, on retrouva dans tous les tissus prélevés une absorption maximum à 350 m μ typique de l'acide rétinoïque. A 36 heures et 48 heures, seuls, quelques échantillons stomachaux révélaient l'absorption caractéristique.

Enfin, il fut intéressant de constater que l'acide reste inchangé dans l'estomac, même à 48 h. de l'ingestion, tandis qu'il disparaît rapidement de la lumière intestinale. Actuellement, il est difficile de savoir si la vitamine A acide intestinale est rapidement détruite ou bien si elle est transformée en quelque métabolite non décelable.

d) DEMONSTRATION DE L'OXYDATION ET DE LA REDUCTION DE LA VITAMINE A ALDEHYDE OU RETINAL, DANS L'INTESTIN DE RAT (16).

Effet d'injections intrapéritonéales de rétinol chez le rat.

Lorsque du rétinol est injecté par voie intrapéritonéale, il se forme rapidement de l'acide rétinoïque pouvant être retrouvé dans le foie et dans l'intestin grêle. 5 mn après l'injection, il y a plus d'acide rétinoïque dans l'intestin qu'à dans le foie, à des intervalles de

temps prolongés au delà de 5 minutes la vitamine A acide est retrouvée en plus grande quantité dans le foie.

De ceci on peut déduire que l'acide rétinoïque se forme à partir de rétinol dans l'intestin et dans le foie. D'ailleurs la présence de rétinol oxydase dans le mucus intestinal de rat a déjà été démontrée.

Effet de l'incubation de parois intestinales de rat en présence d'émulsion aqueuse de rétinol.

Les expériences citées ci-dessus suggèrent que le rétinol peut être oxydé dans l'intestin de rats vivants.

L'incubation de parois intestinales de rats en présence de rétinol dans le milieu conduit en effet à la formation de grandes quantités d'acide rétinoïque dans le milieu d'incubation et dans la paroi.

En outre, une réduction importante de l'aldéhyde prend place, il en résulta la formation de rétinol et de ses esters, mais tandis que des quantités considérables d'acide et d'alcool sont présentes dans la paroi et dans le milieu d'incubation, la vitamine A ester, elle, ne peut être retrouvée dans le milieu.

Elle est située en totalité dans la paroi intestinale.

Or les sels biliaires inhibent l'estérification du rétinol par la rétinyl ester synthétase et les résultats obtenus lors de l'expérience montrent en effet que lorsque les sels biliaries sont inclus dans le milieu d'incubation, les

quantités de vitamine A ester formées sont inférieures tandis que celles de rétinol augmentent.

Expériences similaires réalisées avec des cellules intestinales isolées.

Les expériences réalisées avec des cellules intestinales isolées confirment en les complétant les résultats précédents. Le mucus intestinal de rats fut homogénéisé et l'homogénat entier fut centrifugé à 100.000 g pendant une heure. On obtint deux fractions, particulière et le supernageant.

Les résultats des expériences de J. Ganguly et Desmukh montrent qu'en présence de NAD, la totalité de l'homogénat peut effectuer la réduction du rétinol, cependant le phénomène d'oxydation ayant lieu en même temps est le plus important.

En outre, les activités des rétinals oxydases et réductases sont quantitativement localisées dans la fraction supernageant non particulière de l'homogénat muqueux.

Ainsi D.S. Deshmukh et J. Ganguly ont montré avec une évidence convaincante que les deux réactions, celle d'oxydation et celle de réduction du rétinol peuvent avoir lieu dans l'intestin de rats.

2/ TRANSPORT DE LA VITAMINE A DE L'INTESTIN AU FOIE.

Il a été établi, grâce à l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée (1959 J.B.) (3), (4), (5), (6).

a) L'hypervitaminémie A provoquée = TECHNIQUE
= MATERIEL ET METHODES.

On utilise une vitamine A ester naturelle en solution huileuse, contenue dans des ampoules dosées à 100.000 u et 500.000 u de vitamine A, administrée per os, le matin avant le petit déjeuner. Celui-ci, donné immédiatement après la 1ère administration de 100.000 u de vitamine A comporte café, lait, sucre, pain et 15 g de beurre - une petite quantité de lipides est en effet nécessaire à l'absorption intestinale correcte de la vitamine A.

L'épreuve se déroule en 4 jours :

- le 1er et le second : 1 ampoule de 100.000 u
- le 4ème : 500.000 u - Les deux premières doses sont destinées à compenser une éventuelle carence en vitamine A. Donc l'épreuve proprement dite a lieu le 4ème jour et comporte les prises de sang destinées au dosage de la vitaminiémie : la première à 9 h. juste avant l'administration des 500.000 u, les suivantes : à 12 heures, 15 h., 18 h., 21 h. - et le lendemain matin à 9 heures. Au cours de l'épreuve, les patients absorbent à midi et à 18 heures les repas correspondant au régime hospitalier.

- RESULTATS - Dosage de la vitamine A dans le sérum issu du caillot de sang, résultats pour 100 cc en γ de β carotène, en u de vitamine A.

- EXPERIENCES DE 1959 J.L. BEAUMONT (3).

1/ La vitaminémie A augmente à peine chez les 19 patients étudiés (cardiaques non athéromateux, indemnes de toute anomalie, de la lipémie à jeun et exempts de tout traitement suscep

tible de la modifier) au cours des 3 jours préliminaires de 94 à 118 u pour 100 cc de sang.

2/ Le maximum est atteint entre la 3ème et la 6ème heure : le clocher ayant plus souvent lieu à la 3ème heure.

3/ Le niveau du clocher = $1498 \text{ u} \pm 450 - 1048 - 1948 \text{ u}$.

4/ A la 24ème heure : 165 ± 58 .

5/ Les résultats semblent indépendants de l'âge tout au moins dans la population ici étudiée de 20 à 60 ans.

6/ Plus réduite chez les femmes que chez les hommes.

b) L'ÉPREUVE D'HYPÉRVITAMINÉMIE A ET LE MÉTABOLISME DES CHYLOMICRONS (4), (5).

La technique d'administration de la vitamine A est la même que précédemment, de même que les prélèvements sériques.

Mais : chacun des échantillons de sérum est divisé en deux parts :

1. la 1ère est soumise directement à l'extraction et au dosage de la vitamine A.
2. la 2ème est soumise à une centrifugation dans un champ de 25.000 g pendant 60 mn à 4° C, puis à l'action du sulfate de dextrane selon Burstein.

a) Les Chylomicrons sont ainsi collectés à la surface du sérum après la centrifugation sous forme d'une couche grasseuse, de couleur jaune, qui a l'aspect du beurre, absente à jeun dans les sérums normaux.

b). Les β lipoprotéines précipitées sous l'action du sulfate de dextrane en milieu calcique sont séparées 12 heures après une centrifugation à basse vitesse.

c) La 3ème fraction correspond au sérum sanguin débarrassé des chylomicrons et des β lipoprotéines. Il contient les autres protéines parmi lesquelles les α lipoprotéines.

De chacune de ces trois fractions, la vitamine A est extraite et dosée, les résultats exprimés en unités de vitamine A/100 cc de sérum.

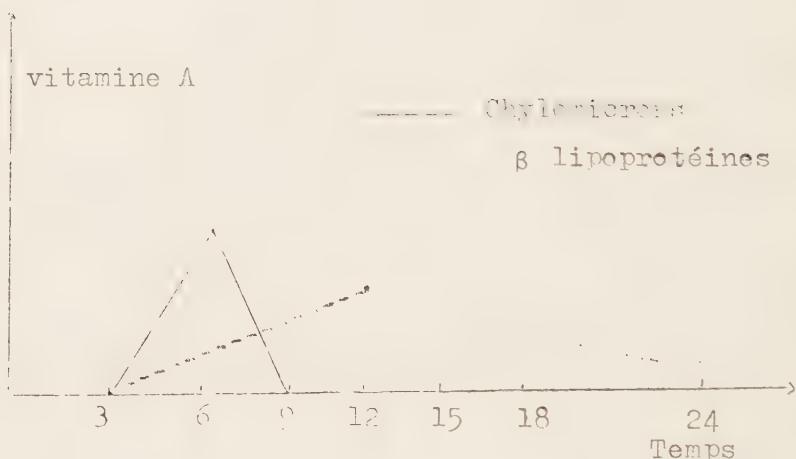
RESULTATS (6) (8) (9) (11)

1/ La vitamine A contenue dans les chylomicrons représente la plus grande part de l'hypervitaminémie A.

Cette quantité de vitamine A varie énormément selon qu'il existe ou non un trouble du métabolisme des lipides, en moyenne dix fois plus importante chez les sujets atteints d'hyperlipidémie essentielle (6) (8) (9) (11) (5).

2/ Son apparition est précoce, maximum entre la 3ème et la 6ème heure, de durée brève chez les sujets indemnes de maladie métabolique, et au contraire prolongée (24 h.) dans les cas d'hyperlipémie essentielle.

3/ Dans les β lipoprotéines (6) : l'hypervitaminémie A est plus tardive avec un maximum vers la 9ème heure, et la décroissance du taux de vitamine A beaucoup plus lente, est encore ralentie dans les observations d'hyperlipémies essentielles.



Dans le sérum débarrassé des chylomicrons et des β lipoprotéines, la vitaminémie A reste assez stable tout au long de l'épreuve.

Cette expérience est confirmée par le fait que chez un malade atteint de chyllothorax, l'hypervitaminémie A est suivie de l'apparition précoce et massive et presque simultanée de la vitamine A dans le sang et dans le liquide pleural (5). Ainsi ces faits expérimentaux s'accordent avec l'hypothèse classique (Deuvels) (20) :

La vitamine A fraîchement absorbée est transportée dans le sang par le même véhicule que les graisses neutres c'est-à-dire par les chylomicrons.

Ceci explique les corrélations trouvées en pathologie entre l'intensité de l'hypervitaminémie A provoquée et l'intensité de la lipémie post prandiale (8) de même qu'entre l'hypervitaminémie A et la densité optique du sérum (1) : on conçoit donc aisément que la molécule entière

de vitamine A puisse être utilisée comme un véritable "TRACEUR" de chylomicrons (4) d'autant plus qu'elle est facile à administrer per os, non synthétisée par l'organisme et dosée par méthode simple et spécifique.

Il est ainsi possible d'étudier les premières étapes du métabolisme des lipides à l'état normal, à l'état pathologique (8) (9) sous l'action des médicaments anti-lipémifiants au lieu d'utiliser les épreuves à la trioléine ou au cholestérol marqués par les isotopes. La courbe de l'hypervitaminémie A provoquée leur est étroitement parallèle (3).

3/ FACTEURS INFLUENCANT L'ABSORPTION DE LA VITAMINE A ET DU β CAROTENE (18)

a) En premier lieu : l'AGE.

L'absorption intestinale de la vitamine A chez le nouveau-né est nettement inférieure à celle d'enfants de 1 an et d'adultes.

De même chez de jeunes enfants, les taux de vitamine A obtenus lors de l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée sont inférieurs à ceux d'enfants plus âgés.

D'autre part, les sujets de 69-89 ans présentent également une absorption intestinale très diminuée par rapport à celle d'une population très jeune.

b) La quantité de vitamine A absorbée dépend évidemment de la vitamine A alimentaire proposée à la barrière intestinale, de sa concentration dans l'alimentation.

c) La bile joue un rôle, certes, mais mineur

par rapport à celui qu'elle joue dans l'absorption du β carotène.

Ainsi chez des rats choledochocolostomisés, carencés en vitamine A, la vitamine A peut encore être absorbée efficacement, contrairement au β carotène. D'autre part, ainsi qu'il l'a déjà été dit précédemment, les sels biliaires inhibent l'action de la rétinyl ester synthétase.

d) De même les graisses, solvant de la vitamine A et du carotène, sont certainement plus indispensables à l'absorption du carotène qu'à celle de la vitamine A.

Il en est de même pour les huiles végétales.

e) En outre la vitesse d'absorption de la vitamine A dépend de la forme ester ou alcool libre. De même, toutes conditions qui retardent ou inhibent l'hydrolyse de la vitamine A ester, diminuent l'absorption de la vitamine A.

Ce sont non seulement ces formes ester ou alcool qui sont importantes, mais encore les solvants avec lesquels elles sont administrées.

Ainsi le stockage hépatique consécutif à l'ingestion de vitamine A sous forme alcool libre, acétate ou ester d'acide gras à longue chaîne est presque identique, si l'on utilise comme solvant de l'huile de maïs ou de l'huile de ricin. Au contraire, si d'autres huiles sont administrées, il n'en est plus de même.

Enfin on a constaté que les agents favorisant la formation d'émulsion, tels la lécithine, améliorent l'absorption de la vitamine A chez l'homme souffrant de sprue, mais non chez les sujets atteints de désordres hépatiques.

B - UTILISATION.

Après son absorption, la vitamine A de l'organisme est stockée par le foie essentiellement sous forme ester, puis libérée dans la circulation sanguine selon les besoins de l'organisme. C'est ainsi que véhiculée par la circulation, la vitamine A parvient aux organes d'utilisation : qui sont entre autres la rétine et le rein (23).

Nous envisagerons donc :

1. le stockage hépatique ;
2. le transport sanguin ;
3. les facteurs qui interviennent sur le stockage hépatique et sur le transport sanguin ;
4. les organes d'utilisation :
 - a - rétine
 - b - rein.

1. STOCKAGE HEPATIQUE (23)

La vitamine ester d'acides gras à longues chaînes atteint donc le foie au bout de quelques heures. Le tissu hépatique a un rôle de stockage. Il contient 90 % de la vitamine A de tout l'organisme.

95 % de la vitamine A stockée est sous forme ester, 5 % seulement sous forme alcool libre.

Ensuite, un délicat mécanisme de contrôle dans lequel les cellules de Küppfer ont probablement un rôle permet à la vitamine A d'être hydrolysée en alcool et lâchée selon les besoins dans la circulation sanguine, soit à l'état alcool libre, soit à l'état lié à une protéine.

La présence d'un système enzymatique capable d'hydrolyser la vitamine A ester a été démontrée dans le plasma sanguin, mais des essais au niveau du foie n'ont pas été concluants.

2. TRANSPORT SANGUIN (24)

Ainsi le taux sanguin de vitamine A est maintenu dans des limites individuelles stables. Le plasma sanguin transporte essentiellement d'une part une vitamine A alcool dont le taux est maintenu constant, d'autre part 10-17 % de vitamine A ester, dont le taux semble variable avec la quantité vitaminique contenue dans l'alimentation. En outre, quoique le concept de l'association protéine-caroténoïde fut accepté par la plupart des chercheurs ce n'est qu'en 1950 que ONCLEY fut capable de démontrer que cette association s'effectuait avec les lipoprotéines du plasma humain. KRINSKY montra que les lipoprotéines de faible densité (SF 10-100) sont responsables du transport de la vitamine A ester, tandis que les lipoprotéines de forte densité (3-9 et plus) et d'autres protéines transportent la vitamine A alcool prête à être utilisée (21).

Il fut confirmé par la suite que la vitamine A ester est transportée par des lipoprotéines de faible densité tandis que la vitamine A alcool se révéla être transportée par une α_1 globuline.

De nombreux facteurs interviennent sur le stockage hépatique de la vitamine A : parmi ceux-ci les plus importants sont le sexe, l'âge, les habitudes nutritionnelles et l'équilibre hormonal. Les femmes stockent plus de vitamine A que les hommes.

3. FACTEURS INFLUENÇANT

A - LE STOCKAGE HEPATIQUE DE LA VITAMINE A (23)

Les études portant sur les taux de vitamine A hépatiques sont certes moins nombreuses que celles portant sur les taux plasmatiques.

En effet, les spécimens hépatiques ne peuvent être obtenus que post-mortem. Ainsi ce n'est que lorsqu'un décès a été brutal que l'on peut obtenir des renseignements sur la vitamine A hépatique telle qu'elle était durant le vivant.

Les réserves hépatiques de sujets de différents pays ont ainsi pu être déterminées.

En Angleterre, il fut trouvé une concentration hépatique de 445 UI en 1941-1947.

- INDEPENDANCE DES TAUX SANGUINS ET HEPATIQUES (23)

La concentration plasmatique de vitamine A est 300 fois plus petite que la concentration hépatique.

Le taux sanguin de vitamine A est en effet déterminé par de très nombreux facteurs étrangers à la quantité stockée dans le foie. Il n'est donc pas surprenant de ne pas trouver de corrélation nette entre les taux sanguins et hépatiques de vitamine A chez un même sujet.

Cependant, lorsque des volontaires sont soumis à un régime carencé en vitamine A et en carotène, leur taux plasmatique de carotène diminue rapidement tandis que celui de vitamine A diminue très lentement, car le stock hépatique de vitamine A est alors mobilisé selon les besoins de l'organisme.

Ainsi, en période de carence vitaminique, c'est le taux hépatique qui baisse le premier tandis que le taux sanguin est maintenu égal à lui-même le plus longtemps possible en fonction des réserves hépatiques.

Si l'on adopte la valeur de 131 UI Vitamine A/100 ml sérum, trouvée en Grande Bretagne pour le taux sanguin moyen de vitamine A et celle de 137 mg/100 ml pour le taux moyen de caroténoïdes, si l'on considère que le volume plasmatique de l'homme est en moyenne de 2 litres, on peut calculer la quantité totale de vitamine A circulant dans le plasma sanguin, soit 2620 UI, ou plus approximativement 2500 UI de vitamine A, 2.500 μ g de caroténoïdes.

Si l'on considère que le stock hépatique de vitamine A est environ de 500 UI, on peut conclure que les réserves hépatiques de vitamine A de l'homme sont suffisantes pour empêcher une carence vitaminique pendant 200 jours, par simple calcul.

ROLE DE L'AGE (23)

Le foie de rats nouveau-nés ne contient que de petites quantités de vitamine A, ces quantités doublent au cours des sept premiers jours de leur vie.

Lors de la croissance, la vitamine A hépatique est utilisée. On constate en effet que lorsque le processus de croissance est entravé, le stock de vitamine A hépatique est supérieur à celui existant lorsque la croissance est normale.

En outre, la vitamine A ne peut être stockée dans le foie que lorsqu'elle est déjà en quan-

tité suffisante pour assurer la croissance.

De plus, il y aurait un phénomène de saturation du foie en vitamine A :

ainsi, si l'on administre des doses croissantes de vitamine A à des rats carencés, on constate une augmentation petite mais définie du stock hépatique. Cependant, à partir d'une certaine quantité de vitamine A administrée, il n'y a plus d'augmentation de la vitamine A hépatique.

EFFET DU SEXE (23)

Le stockage hépatique de vitamine A de la femme est supérieur à celui de l'homme.

Le sexe d'un animal joue un tel rôle dans le métabolisme des lipides en général qu'il n'est pas surprenant qu'il en soit de même pour ce qui est du métabolisme du carotène et de la vitamine A.

Ainsi lorsque des doses modérées de vitamine A étaient administrées à des rats, Moore et ses collaborateurs constatèrent un stockage plus important chez les femelles que chez les mâles.

En période de carence vitaminique, ils constatèrent aussi que la diminution du stock hépatique était supérieure chez les mâles.

En outre, les symptômes de carence apparaissaient plus vite chez les mâles que chez les femelles quoique les temps de survie aient été identiques.

- EFFET DE CERTAINES HORMONES (14)

. Clark et Colburn ont montré que des injections de cortisone diminuaient les réserves hépatiques de vitamine A chez le rat.

. W.H. Bowles et Ph.D. Tucson ont montré que de l'insuline ordinaire, ou de l'insuline liée à une globuline, provoquait chez le rat quel que soit le mode d'injections une augmentation de la libération de la vitamine A préalablement stockée dans le foie (12).

Au contraire un diabète alloxanique n'a aucun effet tant sur le stockage hépatique de la vitamine A ingérée, que sur la libération hépatique de la vitamine A.

B - FACTEURS INFLUENÇANT LE TAUX SANGUIN DE LA VITAMINE A (23)

FACTEUR ALIMENTAIRE

En premier lieu, évidemment le régime plus ou moins riche en carotène, et en vitamine A, influence le taux sanguin de vitamine A.

Parmi les facteurs physiologiques, considérons d'abord l'âge : on constate en effet de faibles taux sanguins de vitamine A chez le nouveau-né, ceux-ci augmentent au cours de la première année de la vie, pour atteindre dès l'âge de un an des valeurs comparables à celles des adultes.

En outre, les taux de vitamine A des sujets de plus de 69 ans sont nettement inférieurs à ceux des sujets d'âge moyen.

INFLUENCE DU SEXE.

Le taux sanguin de vitamine A de la femme est inférieur à celui de l'homme. Quant au carotène son taux plasmatique est supérieur chez la femme.

VARIATIONS SAISONNIERES.

On constate chez un même individu des variations saisonnières.

. La glande thyroïde = augmenterait plutôt le taux sanguin de vitamine A en activant la conversion du β carotène en vitamine A

. Diabète = le taux sanguin de vitamine A des sujets diabétiques serait inférieur à celui des sujets non diabétiques.

Enfin les autres facteurs reconnus influencer le taux sanguin de la vitamine A sont consignés dans le tableau suivant :

	Plasma sanguin		Foie	
	niveau ↑ (+)	niveau ↑ (-)	niveau ↑ (+)	niveau ↑ (-)
Hépatectomie partielle	(+)			
Stimulation nerveuse	(+)			
Cortico-surrénales	(+)			
A C T H	(+)			
Adrénaline	(+)	?		
Oestradiol		(-)	(+)	
Alcool	(+)			
Vitamine E			(+)	
Agents carcinogènes				(-)

Cet exposé sur les facteurs influençant le taux sanguin de la vitaminémie A est très incomplet et imprécis : en effet, à l'heure actuelle, il persiste beaucoup d'inconnu dans ce domaine.

Ainsi, la cause des hypervitaminoses A endogènes accompagnant une hyperlipidémie nous échappe totalement.

Il s'agit certes d'un défaut d'épuration de la vitamine A et des lipides sanguins. Mais quels en sont les mécanismes responsables ?

4/ ORGANES D'UTILISATION (23)

a) METABOLISME DE LA VITAMINE A AU NIVEAU DE LA RETINE.

Quoique la vitamine A soit retrouvée dans la rétine en quantité négligeable par rapport à sa concentration dans d'autres organes, son rôle n'en est pas moins important d'autant plus que si le rôle général de la vitamine A est assez mal connu, on sait à l'heure actuelle comment elle intervient dans la vision.

Les pigments photosensibles de la rétine ou rhodopsines sont constitués par la combinaison de protéines, les opsines (scotopsines dans les bâtonnets, photopsines dans les cônes) avec l'aldéhyde correspondant à la vitamine A ou rétinène.

Sous l'influence de la lumière, cet aldéhyde se sépare de l'opsine et est réduit par une ductase à NAD H_2 en vitamine A.

A l'obscurité, la vitamine A est oxydée en rétinène qui se combine à l'opsine pour reformer la rhodopsine. Il est à remarquer que cette combinaison est stéréospécifique puisqu'elle se fait uniquement avec la forme 11 cis du rétinène, tandis que le rétinène normal et la vitamine A sont entièrement trans.

HEMERALOPIE ET TAUX PLASMATIQUE DE VITAMINE A (23)

C'est lorsque le taux sanguin de vitamine A est inférieur à 40 U.I. pour 100 ml qu'il apparaît une héméralopie. Celle-ci résulte donc d'une carence - 23 sujets de 70 ans furent tirés au sort dans les 2 sexes. Leur taux de vitamine A était en moyenne de 17 U.I./100 ml de sérum.

Un examen clinique montrait un épaississement de la conjonctive chez 7 d'entre eux ; si journalièrement on administrait à ces sujets de la vitamine A ester acétique, leur taux sanguin augmentait jusqu'à atteindre 150 U.I./100 ml. Les altérations visuelles et cutanées s'amélioraient alors considérablement. Si l'administration de vitamine A était stoppée, le taux sanguin diminuait jusqu'à atteindre 53 U.I./100 ml. Dans certains cas, les troubles cliniques guéris par la vitamine A réapparaissaient.

b) METABOLISME DE LA VITAMINE A AU NIVEAU DU REIN (23)

Les reins jouent un rôle important dans le métabolisme de la vitamine A - Nous savons que c'est un organe où une grande quantité de vitamine A est stockée et qu'il a priorité sur le foie lorsque les quantités de vitamine A sont limitées dans l'organisme.

Normalement, l'urine humaine ne contient pas de vitamine A - cependant dans certaines circonstances pathologiques, l'organisme excrète de la vitamine A par les voies urinaires. Ainsi, la vitamine A a été retrouvée dans l'urine de sujets souffrant de cancer, tuberculose rénale, infections et surtout dans les maladies concernant le foie et le rein : ictère par rétention, ictère toxique, néphrites chroniques, néphroses, cirrhose du foie, lithiase biliaire, pneumonies - chez les sujets atteints de néphrites chroniques, le stockage rénal est diminué.

Le taux sanguin de vitamine A est également diminué. L'absence de vitamine A dans le régime est responsable d'atteinte rénale. Ainsi HERNIN et NICHOLS constatèrent que la clearance de l'urée chez des chiens carencés en vitamine A était très inférieure à la normale, ceci étant dû à des altérations de la filtration glomérulaire.

Des quantités atteignant 3.000 U.I. de vitamine A par 24 heures furent excrétées dans les urines de sujets atteints de néphrites et pneumonies. Dans certains cas, il ne semble pas y avoir de baisse des taux sanguins. Dans les fécès, on trouve du carotène mais non de la vitamine A. On trouve de la vitamine A dans les fécès en cas de troubles de l'absorption des graisses.

Ainsi, au terme de cette étude concernant le métabolisme de la vitamine A chez l'homme, nous constatons qu'à l'heure actuelle, tandis que nous savons comment la vitamine A est absorbée dans l'intestin grêle (15) (16) (17), transportée au foie (23) par le système lymphatique (4) (5) véhiculée dans la circulation sanguine liée à une α_1 globuline (21)

(24) pour ce qui est de la vitamine A alcool, à une β lipoprotéine de faible densité pour ce qui est de la vitamine A ester (21) (24) nos connaissances concernant les multiples facteurs intervenant dans la régulation du taux sanguin global de la vitamine A sont très imprécises et nous ignorons totalement les mécanismes responsables de l'élimination ou de la dégradation de la vitamine A dans l'organisme.

C) CATABOLISME

Nous ignorons tout à son sujet.

D) LA VITAMINEMIE A

Le taux sanguin moyen de la vitamine A a déjà été évalué dans de nombreux pays, ainsi au Danemark K.J. GRAVESEN constata qu'il n'y a pas de variation de la vitaminémie avec l'âge (20).

Il était intéressant de reprendre cette étude de la vitaminémie A en France d'autant plus que cette vitamine, jouant un rôle certain au cours des hyperlipidémies, a été dosée systématiquement chez de nombreux malades porteurs d'un trouble du métabolisme des lipides (DOCUMENTS DU GROUPE DE RECHERCHES SUR L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE. I.N.S.E.R.M.).

Pour ce travail, nous avons choisi de nous limiter à une population d'hommes de 20 à 55 ans, de la région parisienne, les personnes randomisées étaient à jeun au moment de la prise de sang.

Les dosages ont été effectuées par la méthode d'EMBREE, AMES, LEHMAN et HARRIS, dans

le laboratoire central de l'hôpital Boucicaut (technicienne : Melle VERDET).

Cette enquête "vitamine A" fut réalisée grâce à l'indispensable collaboration de Monsieur le docteur J.L. RICHARD.

RESULTATS : La vitaminiémie A dans une population d'hommes de la région
parisienne, de 20 à 55 ans.

20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans
VIT.A en U.I/100 ml de sérum						
190	80	250	106	230	220	160
150	170	160	106	355	300	60
170	170	170	44	320	290	170
190	70	160	170	160	260	190
190	230	160	250	250	410	88
150	150	220	130	220	310	260
190	230	140	300	250	130	210
190	90	120	130	260	130	200
174	130	170	160	130	120	170
190	280	174	290	277	150	150
130	100	160	250	122	170	160
150	100	150	70	200	160	170
200	200	170	130	230	380	150
220	190	100	260	190	200	130
220	190	220	190	250	230	200
250	130	230	200	200	100	230
160	190	190	190	220	120	260
160	200	220	190	220	300	230
200	260	410	160	200	130	160

170	220	280	190	160	250	150
150	260	200	260	200	150	160
70	280	200	160	280	160	260
170	190	220	174	250	150	160
130	260	170	160	160	120	190
190	200	160	150	150	150	220
190	160	230	190	170	280	250
200	170	170	160	250	200	60
160	200	160	220	190	160	290
120	170	118	200	150	160	150
130	190	220	160	230	160	230
M=171+11	190	196	M=171+21	190	230	M=185+21
	220	130		M=204+18	200	
		M=183+-20			280	
	160				M=207+-27	
	170					
	170					
	350					
	160					
	190					
	160					
	170					
	160					
	M=186+-18					

Moyenne de la vitaminiémie A obtenue pour la population: 187+-7 (au risque d'erreur 5 %)

Soit la comparaison de ces moyennes par un test d'analyse de variances :

$$\sum \frac{T_i^2}{n_i} = \frac{3249}{30} + \frac{225}{40} + \frac{3249}{34} + \frac{1156}{30} + \frac{484}{32} + \frac{2116}{32} + \frac{2025}{30}$$

$$= 108 + 5,6 + 95 + 38,5 + 66 + 15 + 67 = 395$$

$$TG = - 57 - 15 - 57 - 34 + 46 + 22 - 45$$

$$= - 140 \quad TG^2 = 19\ 600 \quad N = 228 \quad N-C = 221$$

$$\sum x^2 = 7624$$

$$F_{221}^6 = 1,69$$

Au risque d'erreur 5 p.cent il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des sujets des groupes d'âges de 20-24 ans, 25-29 ans, 30-34 ans, 35-39 ans, 40-44 ans, 45-49 ans, 50-54 ans.

On peut conclure que dans la population étudiée la vitaminémie A ne varie pas avec l'âge. Le taux sanguin moyen de la vitaminémie A de la population étudiée est de 187 ± 7 U.I/100ml au risque d'erreur 5 p.cent ($m = 187$, la variance de la moyenne $s^2 = 3\ 300$, le nombre de sujets est 228).

Cet intervalle correspond à la formule :

$$m \pm \frac{1,96\ s}{\sqrt{n}}$$

Ce résultat concerne la population étudiée. Il est intéressant pour des problèmes de recherche.

D'autre part, le taux de la vitaminémie A d'un sujet est compris dans notre population entre 76 et 298. Cet intervalle correspond à la formule $m \pm 1,96 s$. Il concerne un individu, (avant d'arriver à ces conclusions, nous avons supposé que le taux de la vitaminémie A était distribué suivant une loi normale).

II - Les grandes altérations de la vitaminémie A telles qu'elles sont dépistées lors de son dosage systématique dans les dyslipidémies et dans diverses maladies métaboliques

Nous allons étudier :

- 1) les hypovitaminoses A par : insuffisance d'apport exogène
- 2) les hypervitaminoses A par excès d'apport exogène
- 3) les altérations de l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée dans l'athérosclérose humaine
- 4) les altérations de la vitaminémie A dans les hyperlipidémies par auto-anticorps
- 5) la vitamine A - la vitamine E et les lipides dans le sérum d'enfants atteints de sclérose fibro-kystique du pancréas ou de cardiopathies congénitales et comparaison de leur sérum à celui d'enfants normaux.

Nous allons étudier d'abord :

- les hypovitaminoses A par insuffisance d'apport exogène
- les hypervitaminoses A d'origine exogène.

1) BREF APERCU DES HYPOVITAMINOSES A PAR INSUFFISANCE D'APPORT EXOGENE (MOORE) (23)

L'étude un peu approfondie des avitaminoses

A telles qu'on en observe encore dans certains pays, tels que les Indes, permet d'entrevoir le domaine d'action remarquablement large de la vitamine A. La lésion fondamentale est une kératinisation épithéliale = la xérophtalmie n'est qu'un effet local de ce processus général, responsable également de troubles respiratoires, intestinaux, uro-génitaux. Ainsi les troubles oculaires dûs à une hypovitaminose A débutent par une photophobie et une héméralopie. A un stade plus avancé, apparaissent des troubles trophiques particulièrement marqués au niveau des yeux avec de la xérophtalmie et un dessèchement de la conjonctive. Celle-ci s'épaissit et se kératinise. Puis la cornée s'opacifiant peu à peu s'ulcère et on assiste à la fonte purulente de l'oeil.

Les troubles génitaux se traduisent chez le mâle par une dégénérescence testiculaire, chez la femelle apparaissent dans le liquide vaginal des cellules kératinisées.

En outre, MELLAUBY, HUGUES, LIEURHARDT et AUBEL observèrent des lésions nerveuses dégénératives pouvant être la conséquence d'altérations associées du squelette.

On conçoit donc aisément le vaste rôle de la vitamine A.

2) HYPERVITAMINOSES A - D'ORIGINE EXOGENE (MOORE) (23)

L'organisme humain est capable de tolérer des quantités de vitamine A, cent fois supérieures aux besoins physiologiques.

Cependant les surdosages de cette vitamine ne peuvent augmenter indéfiniment sans causer des troubles organiques.

Quoique les hypervitaminoses A par apport excessif exogène soient rares, les cas ci-dessous décrits sont authentiques, ils surviennent le plus souvent chez les enfants et sont secondaires à une administration exagérée, quotidienne et prolongée dans le temps de la vitamine A per os.

Par ailleurs, on a observé également des surdosages de vitamine A chez des explorateurs se nourrissant à l'aide de foie d'ours polaires.

L'un des premiers cas d'hypervitaminose décrit par JOSEPHS (23) (p.445) en 1944 concerne un garçonnnet de 3 ans, ayant absorbé quotidiennement sous forme d'huile de foie de morue, 240 U.I. de vitamine A.

A l'examen clinique : on constatait hépatomégalie, splénomégalie, développement squelettique exagéré, doigts épaissis, cheveux clairsemés.

Sa numération formule sanguine révélait une anémie avec leucopénie. D'autre part ses lipides sanguins totaux étaient anormalement élevés = 1140 mg/100 ml (normal 550-750 mg/100 ml) tandis que ses protides eux étaient diminués, la diminution portant surtout sur les globulines.

Enfin, ses phosphatases alcalines étaient augmentées et son taux sanguin de vitamine A atteignait 9000 U.I./100 ml.

Quand le régime excessif en vitamine A fut stoppé, le taux de vitamine A chuta à 650 U.I./100 ml au bout de 21 jours, 480 U.I./100 ml au bout de 3 mois, 280 U.I. au bout de 7 mois, enfin 40 U.I. après 2 ans ½.

La plupart des symptômes disparurent parallèlement à cette baisse considérable du taux de vitamine A sous l'effet du régime. Subsistèrent cependant l'hépatomégalie, la splénomégalie et la croissance osseuse exagérée.

Ce cas fut décrit en 1944 : et le problème qu'il posait n'est pas encore résolu à l'heure actuelle. Pourquoi certains enfants tolèrent-ils des doses extrêmement fortes de vitamine A, tandis que d'autres ne les tolèrent pas ?

Il faut remarquer également l'augmentation associée sinon parallèle des lipides sanguins : probablement existe-t-il un parallélisme entre le métabolisme d'épuration des graisses et celui de la vitamine A.

Le second cas d'hypervitaminose A fut décrit par TOOMEY et MORISETTE (Thomas MOORE p.446) cas remarquable car l'aspect clinique du malade avait d'abord fait envisager le diagnostic de Scorbut.

Un enfant de 23 mois, fut hospitalisé avec un tableau clinique de douleurs et tuméfaction des membres, erythème facial, lèvres sèches et fendillées, chevelure clairsemée.

Il présentait en outre une hépatomégalie, quelques adénopathies mais pas de splénomégalie.

Enfin, il était anorexique.

Les radios révélaient de multiples anomalies osseuses, notamment de très larges zones de croissance et un épaississement périosté.

Après un court séjour à l'hôpital, les douleurs et l'anorexie régressèrent, mais non les

altérations cutanées. A l'interrogatoire de la mère, on découvrit que de très fortes doses de vitamine A avaient été administrées à l'enfant à raison de 250-500 U.I./jour.

En effet, le taux sanguin de vitamine A était de 800 U.I./100 ml. Les phosphatases alcalines étaient anormalement hautes.

Au bout de 6 mois d'une alimentation normale ne comportant plus de surcharge en vitamine A, le taux de la vitaminémie A redevint normal, tandis que les phosphatases restèrent anormalement élevées pendant 2 ans $\frac{1}{2}$. 20 mois après l'état de l'enfant était satisfaisant. Aucune altération permanente ne fut décelée.

Cette observation montre donc que les premiers troubles dûs à l'hypervitaminémie A sont osseux et cutanés, secondairement, surviennent des troubles métaboliques (p.446 de MOORE).

Parmi 16 observations rapportées par ROTTMAN et LEON et par DICK et BRADLEY, par CAFFAY, par FRED et GRAND, d'hypervitaminoses A décrites chez des enfants de plus de 6 mois: on constate que l'épaississement de la corticale osseuse est constante, des tuméfactions douloureuses des extrémités sont retrouvées chez 13 d'entre eux, un prurit chez 10, une irritabilité chez 12 d'entre eux - 14 des sujets examinés avaient un Ca et un P normal, 7 présentaient une hépatomégalie, 5 des cheveux clairsemés, 4 des lèvres fendillées, 3 étaient maigres et anorexiques. Enfin 6 avaient quelques difficultés lors de la marche.

En dépit des ressemblances de ce tableau clinique avec le scorbut, on ne trouva aucun trouble de la vitamine C.

L'épreuve d'hypervitaminémie A était anormalement haute chez ces malades. Enfin, leur taux sanguin de vitamine A était aux alentours de 2000-3000 U.I./100 ml 70 p.cent de cette vitamine A se trouvant sous forme d'alcool.

Quelques observations d'hypervitaminoses A furent décrites chez des adultes par GERBER, RAAB et SOBEL : on rapporte ainsi le cas d'une femme de 28 ans, souffrant depuis 8 ans de céphalées, troubles de la vue avec diplopie, troubles cutanés avec prurit, douleur, raideur au niveau des membres, de la colonne vertébrale. Elle présentait en outre une hépatomégalie.

La patiente n'était pas anorexique, était en outre intelligente et coopérante. D'autre part, elle présentait une attitude voutée lors de la marche et de la station debout et ressentait quelques douleurs lors de la mobilisation.

Les radios montraient des altérations squelettiques étendues avec calcifications. Cependant le taux sanguin calcique était normal.

Les diagnostics d'abord envisagés furent tumeur du cerveau, encéphalite chronique, encéphalite aiguë virale, arthrite infectieuse généralisée. Son extraordinaire tableau clinique excluait une maladie d'Addison, une dermatomyosite et une hépatite.

SOBEL et ses collègues apprirent lors de l'interrogatoire que de hautes doses de vitamine A avaient été absorbées par la malade à raison de 500 U.I. par jour pendant 8 ans pour ichtyose cutanée.

Le taux sanguin de vitamine A était de 6.600 U.I./100 ml, ce qui était un record mondial.

Lorsque la malade fut soumise à un régime ne comportant plus ces doses excessives de vitamine A, son état s'améliora assez rapidement.

Au bout de 2 ans $\frac{1}{2}$ tout prurit cessa, tandis qu'une amélioration cutanée fut déjà nette au bout d'un mois, au bout de 2 mois les douleurs spontanées et l'attitude posturale avaient disparues.

Le taux sanguin de vitamine A chuta parallèlement pour se maintenir à 1000 U.I./100 ml pendant toute la période d'observation.

Il était remarquable de constater que l'élévation de la vitamine A concernait essentiellement la vitamine A ester, le taux de rétinol subsistant dans les limites de la normale.

Il était également remarquable d'observer que l'arrêt du surdosage en vitamine A était suivi immédiatement d'un net changement dans les proportions alcool-ester (MOORE p.446).

Hydrocéphalie par hypervitaminose A chez des nourrissons (23)

En 1951, MARIS et SEE constatèrent que l'administration quotidienne de vitamine A et D₂ à raison de 300 U.I. à des nourrissons, était suivie de tension de la fontanelle et de vomissements, 12 heures après l'ingestion vitaminique. Cette hydrocéphalie était induite par une simple dose de vitamine A et rétrocedait, soit spontanément, soit par ponction lombaire. 24 à 48 heures après le surdo-

sage le liquide de ponction était clair et ne contenait pas de vitamine A.

Plus tard, on s'aperçut que l'hydrocéphalie pouvait être induite par de la vitamine A seule, sans vitamine D₂.

Encore une fois, ces constatations cliniques nous font envisager le domaine d'action vaste et mal connu de la vitamine A dans l'organisme humain.

Elles soulèvent les questions suivantes :

Pourquoi certains sujets sont-ils plus intolérants que d'autres à de fortes doses de vitamine A ?

Pourquoi est-ce précisément chez ces sujets que l'on retrouve une nette augmentation des lipides sanguins ?

3) LES ALTERATIONS DE L'EPREUVE D'HYPERVITAMINEMIE A PROVOQUEE DANS L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE (8) (11)

La vitamine A, nous l'avons vu, permet une approche du métabolisme des lipides.

Or, la connaissance exacte de ce métabolisme est capitale du fait de son rôle dans la formation de l'athérosclérose humaine.

Ce rôle est prouvé par les liens statistiques qui unissent l'hyperlipidémie et les maladies ischémiques.

Mais à l'heure actuelle on ignore à peu près tout de la nature exacte des troubles métaboliques responsables de l'hyperlipidémie et de la façon dont l'hyperlipidémie agit sur

la paroi artérielle.

En effet, dans le sang des patients athéroscléreux il a été trouvé successivement une augmentation du cholestérol, des lipoprotéines de faible densité, de la lipémie postprandiale, de la triglycéridémie et des variations du rapport phospholipides/lipides.

Mais aucune de ces altérations sanguines n'est constante et spécifique.

Ainsi, l'hyperlipidémie serait seulement l'une des causes, importante certes, mais non obligatoire de la maladie. On peut aussi concevoir qu'elle soit le reflet de plusieurs sortes de troubles métaboliques différents.

Le trouble de la phase initiale post-prandiale du métabolisme des lipides, traduit par une épreuve d'hypervitaminémie A anormalement haute et prolongée, est présent chez environ 1/3 des malades (6) (8) (11).

Ce trouble est sensible au régime pauvre en lipides.

DEFINITION DE LA MALADIE PAR ATHEROSCLEROSE

La M.A. est un diagnostic admis en cas d'angine de poitrine (9) ou d'infarctus du myocarde ou de claudication intermittente typique.

Qu'est-ce qu'une hyperlipidémie franche ?

Une hyperlipidémie franche est caractérisée par la présence dans le sang de cholestérol total ≥ 300 mg/100 ml et d'une triglycéridémie ≥ 200 mg/100 ml.

La maladie par athérosclérose accompagnant une hyperlipidémie franche est caractérisée par un début précoce : dans 23 p.cent des cas avant 40 ans des dépôts lipidiques accessibles à l'examen clinique (xanthomes tendineux).

- des antécédents familiaux
- une inconstance des altérations biologiques
- une épreuve d'hypervitaminémie A en moyenne anormalement forte et prolongée.

L'anomalie est surtout nette à la 24^e heure, il y a surtout une bonne corrélation positive entre cette altération et le taux des triglycérides et à un moindre degré du cholestérol sanguin.

Le régime par restriction calorique globale a une action nette lorsqu'il y a augmentation prédominante des triglycérides et des chylomicrons. Il n'a aucun effet lorsque l'hypercholestérolémie apparaît presque isolée.

Ainsi à l'aide de l'épreuve d'hypervitaminémie A on peut faire un essai de classification des hyperlipidémies des athéroscléreux (8) (11).

LE TYPE I est caractérisé par une épreuve d'hypervitaminémie A normale et une hypercholestérolémie isolée sans hypertriglycéridémie. Dans ce type le sérum est toujours clair, la cholestérolémie est stable. On peut donc déduire que la phase initiale postprandiale du métabolisme des lipides est intacte. L'altération métabolique a donc lieu à un autre niveau. Le régime est inefficace. Cliniquement, on constate fréquemment des xanthomes tendineux, et à l'interrogatoire, le plus souvent, il est facile de retrouver des antécédents familiaux. Les hypothèses émi-

ses quant aux mécanismes responsables sont les suivantes : peut-être existe-t-il un dérèglement des mécanismes enzymatiques d'autorégulation de la synthèse du cholestérol ou une anomalie dans le transfert du cholestérol du sérum vers les cellules.

LE TYPE II : est caractérisé par une épreuve d'hypervitaminose A très intense et très prolongée, une hypertriglycérémie majeure avec moindre augmentation du cholestérol.

Le sérum est laiteux à jeun. Le régime influence fortement les variations de la lipémie. A l'examen clinique, on ne retrouve pas de xanthomes. Le régime hypolipidique et hypocalorique est souvent efficace. Ici, donc le trouble se situe à la phase initiale post-prandiale du métabolisme des lipides.

Le fait que la vitamine A atteigne son taux le plus franchement anormal à la fin de l'épreuve, suggère plutôt un ralentissement de l'épuration sanguine des graisses qu'une anomalie de l'absorption.

LE TYPE III - Ce type III est caractérisé par une épreuve d'hypervitaminose A très prolongée, une hypercholestérolémie, une hypertriglycérémie d'égale importance.

Le sérum peut être opalescent et même parfois laiteux. Le régime n'a qu'une influence modérée, quoique la présence des xanthomes et d'une histoire familiale ne soient pas rares, ce type diffère du type I du fait de l'altération post-prandiale de la lipémie.

Donc J.L. BEAUMONT et ses collaborateurs ont pu déterminer grâce à l'épreuve d'hypervitaminémie A que la lipémie post-prandiale

est souvent anormalement intense et prolongée dans l'athérosclérose coronarienne (9). Il reste à évaluer le rôle de ce trouble métabolique dans la genèse de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie fréquentes même à jeun chez ces malades.

Une étude de B.S. et J.L. BEAUMONT (1964) a montré que les variations de la triglycéridémie et de la vitaminémie A dans l'épreuve d'hypervitaminémie A au cours des 24 heures, sont parallèles. On en conclut que cette épreuve donne un reflet assez fidèle des fluctuations journalières de la triglycéridémie (26).

La corrélation obtenue avec la cholestérolémie est moins forte.

Les conséquences pratiques immédiates de la découverte d'une épreuve d'hypervitaminose A anormalement intense et prolongée sont :

- 1) le dépistage des cas où la lipidémie à jeun est presque normale
- 2) la mise au régime pauvre en graisses
- 3) l'appréciation de l'efficacité de certains médicaments (3) spécifiques d'un des troubles métaboliques responsables d'hyperlipidémies athérogènes.

Ainsi, lorsque simultanément on fait une injection d'héparine et une épreuve d'hypervitaminose A, la courbe de la vitaminémie A reste plate.

De plus, on conçoit que l'élucidation du ou des mécanismes responsables du ralentissement de l'épuration de la vitamine A, retrouvé chez environ un tiers des athéroscléreux, nous permettrait certainement de découvrir quelques uns des troubles métaboliques impliqués dans certaines hyperlipidémies ou du moins

dans certaines hypertriglycéridémies.

A ce propos J.L. BEAUMONT et ses collaborateurs ont découvert une forte corrélation entre l'évolution journalière de la triglycéridémie et celle de la vitaminémie A au cours de l'épreuve d'hypervitaminémie A (26).

De plus les triglycérides sont véhiculés dans la circulation sanguine par les β lipoprotéines de très faible densité - les V.L.D. lipoprotéines servent ainsi de support à la fois à la vitamine A ester et aux triglycérides.

Ces constatations ont donc amené J.L. BEAUMONT à formuler l'hypothèse suivante :

Peut être existerait-il une altération de la β lipoprotéine de faible densité responsable du trouble de l'épuration de la vitamine A et des triglycérides ?

4) LES ALTERATIONS DE LA VITAMINEMIE A DANS
LES HYPERLIPIDEMIES PAR AUTO-ANTICORPS
(7) (10)

L'existence d'hyperlipidémie par auto-anticorps a été soupçonnée pour la première fois par J.L. BEAUMONT et Coll. lors de la constatation d'une activité sérologique antilipoprotéine dans un cas de myélome avec hyperlipidémie et xanthomatose chez un homme de 57 ans (10). Elle a été confirmée grâce à la mise au point d'une méthode d'extraction de l'anticorps à partir des complexes. A l'heure actuelle, J.L. BEAUMONT et coll. ont pu identifier six cas d'hyperlipidémies auto-anticorps, dont 2 avec 1 g A myélome (10).

Les dosages de la vitaminémie A pratiqués chez ces sujets montrent constamment un taux

élevé de vitamine A et l'épreuve d'hypervitaminémie A est anormalement haute et prolongée.

Ils en ont déduit un ralentissement certain du métabolisme des lipides.

Ainsi, ils ont rapporté les cas de M.GER .. 57 ans et de M. SOR 62 ans qui ont l'un et l'autre :

1°- un myélome de variété l g A avec manifestations osseuses et plasmocytose médullaire typique.

2°- une hyperlipidémie considérable avec une épreuve d'hypervitaminémie A très prolongée témoignant d'un ralentissement du métabolisme des lipoprotéines circulantes.

La vitaminémie A avant absorption de 500.000 U de vitamine per os est chez M.GER.. de 710 U (normal X 7), chez M. SOR .. 520 U.I./100 ml (normal X 5).

Dans ces 2 IG A myélomes avec hyperlipidémie et activité sérologique antilipoprotéine, ils ont étudié la nature et la spécificité de la gamma globuline extraite des complexes qu'elle forme in vivo avec les lipoprotéines circulantes.

Dans les 2 cas, il s'agit d'une IG A dont l'activité spécifique semblable à celle d'un auto-anticorps, s'adresse à un site commun aux α et aux β lipoprotéines du sérum, l'antigène Pg. Cet antigène, ignoré jusqu'ici, ne se trouve pas seulement chez les 2 patients atteints de myélome, mais aussi chez 85 hommes et plusieurs animaux étudiés.

Dans le premier cas, ils ont pu démontrer :

1) que l'Iga myélomateuse est-elle même douée de l'activité anti Pg, physiquement et antigéniquement identique à l'Iga extraite des complexes, elle peut de plus être complexée en totalité avec l'antigène.

2) que cette Ig A se trouve dans le sérum sous trois formes, probablement monomère et polymère antigéniquement identiques et douées toute trois de l'activité anti Pg.

Dans le second cas c'est-à-dire celui de Mr.SOR ... l'Iga anticorps a exactement la même spécificité anti Pg et semble antigéniquement très voisine de l'Ig A anticorps de Mr. GER ... Elle est cependant différente car elle migre plus loin en gel d'amidon. Ces différences sont à l'étude.

Le mécanisme intime de cette hyperlipidémie par auto-anticorps n'est pas évident. On sait en effet que dans la plupart des systèmes étudiés jusqu'ici, les complexes du type antigène-anticorps sont généralement très vite retirés de la circulation par le tissu réticulo-endothélial. On aurait donc dû s'attendre à une hypolipidémie. D'autre part on ne sait pas pourquoi une augmentation importante de la vitaminémie A est associée (10).

D'ailleurs les taux de la vitaminémie A retrouvés au cours des hyperlipidémies par auto-anticorps sont très variables d'un cas à l'autre. J.L. BEAUMONT, V. BEAUMONT et B. JACOTOT ont rapporté le cas de Madame LAR. ... 60 ans adressée en décembre 1965 pour un syndrome d'ischémie des membres inférieurs et une hyperlipidémie dont l'origine auto-immune put être affirmée (7).

Le taux de la vitaminémie A était lors du premier dosage : égal à 17.740 U.I. taux monstrueux car cent fois plus élevé que le taux normal. Madame LAR ... souffrait alors depuis dix-huit mois d'une claudication intermittente, d'abord unilatérale, puis atteignant en six mois les deux jambes, sévère, avec un périmètre de marche progressivement réduit à 20 mètres. Divers vasodilatateurs, un traitement anticoagulant bien conduit et deux séries d'injections intra-artérielles de procaine n'avaient apporté aucune amélioration. Les examens de sang pratiqués dès les premiers signes de la maladie avaient montré l'existence d'une hyperlipidémie majeure à sérum laiteux avec un taux de cholestérol de 300 mg/100 ml et des lipides totaux à 2800 mg/100 ml. Les divers traitements essayés, notamment l'héparine en intra-veineuse, n'avaient pas fait baisser la lipidémie au-dessous de 2000 mg/100 ml.

Le 1er décembre 1965, alors que la maladie évoluait depuis dix-huit mois : la lipidémie était toujours très altérée : elle se caractérisait par une augmentation simultanée du cholestérol. (492 mg/100 ml) des triglycérides (700 mg/100 ml) et des phospholipides (550 mg/100 ml) - Le sérum était laiteux. De plus le taux sanguin de la vitamine A était considérablement élevé : 17.740 U.I./100 ml de sérum.

Le taux de carotène était par contre normal, il y avait aussi des anomalies physico-chimiques des α et β lipoprotéines qui migraient mal en agarose, en gélose et donnaient en immuno-électrophorèse des arcs plus longs que ceux qu'on voit habituellement.

Ce fut l'étude immunologique qui révéla les

caractères particuliers de cette hyperlipidémie en montrant qu'il existait dans le sang des anticorps anti-lipoprotéines détectés par hémagglutination passive : la réaction fut faite avec hématies de Lapin sur lesquelles on avait fixé des lipoprotéines purifiées. Dans le sérum entier, sans préparation, aucune activité précipitante ou hémagglutinante ne fut trouvée.

Dans le sérum sans lipoprotéines on put mettre en évidence une faible activité hémagglutinante.

Avec la globuline active, extraite des complexes lipoprotéiques JLB et Coll. obtinrent par contre en H A P une positivité de 1250 qui put être totalement inhibée par l'adjonction préalable à l'extrait actif de petites quantités de β ou d' α lipoprotéines.

Mme LAR ... fut soumise à deux sortes de traitements :

1) elle suivit d'abord, pendant 6 semaines un régime absolument dépourvu de matières grasses et excluant tout aliment à base de lait ou laitage. En outre furent supprimés tous les aliments pouvant contenir de la vitamine A ou sa provitamine : carottes, épinards, cresson ...

- La cholestérolémie passa alors de 492 à 240 mg/100 ml la vitaminémie A diminua jusqu'à 8870 U.I./100 ml.

La triglycérémie augmenta de 700 à 940 mg/100 ml.

2) Elle fut soumise à un traitement par la D.pénicillamine, dont l'action dépolymérisante

sur l'anticorps avait été remarquée in vitro:

Après huit jours de ce traitement, à raison de 3 x 200 mg par jour de D. pénicillamine : la vitaminémie A devint normale, égale à 170 U.I./100 ml. Au bout de trois semaines : la cholestérolémie atteint 260 mg/100 ml, tandis que la triglycéridémie était de 350 mg/100 ml.

Le sérum était redevenu clair, l'aspect du lipidogramme était presque normal.

Pourquoi le 1er dosage de la vitaminémie A avait-il révélé une valeur aussi monstrueuse?

Pourquoi la D.pénicillamine a-t-elle été aussi remarquablement efficace pour diminuer à la fois le taux de la vitamine A et ceux des lipides sanguins ? (7)

- 5) VITAMINE A, VITAMINE E et lipides dans le sérum d'enfants atteints de sclérose fibro-kystique (S.F.K.) du pancréas ou de cardiopathies congénitales (C.C.) et comparaison de leur sérum avec celui d'enfants normaux (22)

MILDRED, J. BENNETT et BARBARA F. MEDWADOWSKI ont constaté que les taux d'acides gras sériques d'enfants atteints de C.C. sont semblables à ceux d'enfants atteints de S.F.K. du pancréas, Ainsi dans ces 2 maladies, le taux de l'acide linoléique est réduit aux $\frac{2}{3}$ de la normale. Cependant, les désordres par ailleurs occasionnés par ces deux affections sont totalement différents : la malabsorption graisseuse résultant de l'altération des enzymes pancréatiques étant l'un des troubles essentiels de la S.F.K.

Parlant du fait que les métabolismes de la vitamine A et de la vitamine E sont liés à ceux des acides gras, ces auteurs comparèrent les taux sanguins de vitamine A et E respectivement trouvés chez les enfants atteints de C.C., chez ceux atteints de S.F.K. recevant un traitement, avec les taux sanguins d'un échantillon d'enfants normaux.

L'expérimentation fut réalisée à l'hôpital d'Oakland, Californie, sur 17 enfants atteints de C.C. admis pour cathétérisme cardiaque, 45 enfants atteints de S.F.K. et 19 enfants normaux admis pour amygdalectomie.

Tous les sujets atteints de S.F.K. prenaient régulièrement des extraits pancréatiques.

La vitamine A fut dosée par la méthode de NEELD et PERSON, la vitamine E par la méthode de BIERI, le taux de cholestérol fut évalué grâce à une analyse colorimétrique et celui des acides gras par chromatographie.

Le régime des sujets atteints de C.C. était identique à celui des sujets normaux, celui des enfants atteints de S.F.K. comportait moins de graisses avec cependant un pourcentage supérieur d'acide linoléique.

Les sujets normaux âgés de 2-6 ans avaient besoin de 89 cal/kg, ceux de 6-12 ans de 77 cal/kg tandis que ceux atteints de S.F.K. tous âgés de 2-12 ans de 95 Cal/kg.

Il y aurait donc probablement chez les sujets atteints de S.F.K. un trouble de l'absorption de l'acide linoléique, d'autant plus qu'en dépit d'une ration comportant un rapport linoléale plus élevé, leur sérum con-
a.gras saturés

tenait un taux plus faible d'acides gras et le rapport $\frac{\text{A.linoléique}}{\text{a.gras totaux}}$ était plus faible que celui trouvé chez les enfants normaux.

De même on constatait chez les sujets atteints de C.C. un taux d'acide linoléique nettement inférieur à la normale.

Cependant, dans les trois groupes, le taux d'acide arachidonique, produit métabolique de l'a.linoléique était identique.

En outre, les taux sanguins de vitamine A et E chez les patients atteints de C.C. étaient les mêmes que ceux des sujets normaux, alors que les valeurs obtenues chez les sujets atteints de S.F.K. étaient diminuées de moitié. Ainsi les taux sanguins de vitamine A, E et de cholestérol des sujets atteints de C.C. étaient les mêmes que ceux des sujets indemnes. Ceci exclut la possibilité d'une carence en vitamine E ayant pu être impliquée comme responsable du faible taux d'acide linoléique observé chez les 2 groupes pathologiques.

Généralement, la taille et le poids des enfants atteints de S.F.K. et de ceux atteints de C.C. sont inférieurs aux normes habituelles. Peut être les facteurs de croissance perturbés dans les 2 groupes pathologiques, affectent-ils la composition lipidique du sang.

L'absorption de vitamine A, E et du carotène est étroitement liée à celle des graisses. MILDRED, J. BENETT et BARBARA F. MEDWADOWSKI constatèrent en effet chez les enfants atteints de S.F.K. des taux sanguins très peu élevés de vitamine A, des signes de déficience en vitamine E, après ingestion de fortes

doses de ces vitamines.

Les sujets atteints de S.F.K. sur lesquels ils firent les prélèvements étaient soumis à un traitement comportant des enzymes pancréatiques et des vitamines. Leur état physiologique était satisfaisant.

Leur taux sérique était approximativement 12 mg/100 ml, ce qui est à peu près la moitié de la valeur normale.

Ce taux restait identique lorsqu'ils ne faisaient pas absorber aux patients des suppléments de vitamine A,

Lorsqu'ils leur donnaient par os 3 U.I de vitamine A pendant 2 mois suivi de l'absorption journalière de 28 U.I. pendant encore 2 mois.

La vitamine A était administrée sous forme de palmitate de vitamine A c'est-à-dire de vitamine A ester en émulsion gaqueuse, en même temps que le petit déjeuner du matin et d'enzymes pancréatiques.

Chez ces sujets, l'absorption fut suivie par des taux post-prandiaux plus élevés : ainsi au cours d'une épreuve d'hypervitaminose A pratiquée telle qu'elle vient d'être décrite, chez un sujet atteint de S.F.K., le taux sanguin initial de 11,5 mg/100 ml sérum fut de 45 mg/100 ml au bout de 2 heures $\frac{1}{2}$ et de 175 mg/100 ml au bout de 3 heures $\frac{1}{2}$ et au bout de 3 heures $\frac{1}{2}$ et au bout de 4 heures $\frac{1}{2}$ de 175 U.I.

Que devint la vitamine A après son absorption ?

Pourquoi l'ingestion journalière de 28.U.I. n'a-t-elle pas élevé le taux sanguin au bout de 2 mois $\frac{1}{2}$? Alors que KRAUSE et PIERCE ont trouvé que le taux plasmatique de vitamine A est plus élevé chez des sujets normaux, 8 heures après qu'ils aient reçu 25 U.I. de vitamine A.

Peut-être existe-t-il un stockage anormal ou une destruction exagérée de la vitamine A dans les tissus, ou une perte urinaire ?

Le métabolisme de la vitamine A chez les sujets atteints de S.F.K. peut avoir une importance particulière puisqu'elle est impliquée dans la synthèse des mucopolysaccharides et que les sécrétions des glandes muqueuses sont là particulièrement touchées.

CONCLUSIONS

-:-

Ainsi dans notre population d'hommes de la région parisienne, de 20 à 55 ans, le taux moyen de la vitaminémie A est 187 ± 7 U.I./100 ml. Ce taux ne varie pas en fonction de l'âge.

Ainsi l'épreuve d'hypervitaminémie A permet d'étudier les premières étapes du métabolisme des lipides, à l'état normal, à l'état pathologique, (8) (9) sous l'action des médicaments anti-lipémiants au lieu d'utiliser les épreuves à la trioléine ou au cholestérol marqués par les isotopes. Les résultats sont étroitement parallèles (3).

D'autre part, si à l'heure actuelle, on ignore à peu près tout des troubles métaboliques responsables des hyperlipidémies, on a constaté que dans un certain nombre de cas, une hypervitaminémie A et une altération de l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée leur sont associées (8) (11) (6).

On conçoit donc que l'élucidation du ou des mécanismes responsables du ralentissement de l'épuration de la vitamine A nous permettrait de découvrir quelques uns des troubles impliqués dans certaines hyperlipidémies ou du moins dans certaines hypertriglycéridémies.

Il existe en effet une forte corrélation positive entre l'évolution journalière de la triglycéridémie et celle de la vitamine A au cours de l'épreuve d'hypervitaminémie A (26).

Or, les V.L.D. lipoprotéines servent de support à la fois à la vitamine A ester et aux triglycérides. On peut donc formuler l'hypothèse qu'il y aurait une altération de la V.L.D. lipoprotéine responsable du défaut d'épuration de la vitamine A et des triglycérides.

Cette anomalie protéique est à vérifier et il serait intéressant d'isoler le ou les transporteurs de la vitamine A ester et alcool, afin de les étudier.

Une nouvelle voie de recherche est ouverte.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M. GAULTIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- I - BEAUMONT J.L.
L'hypervitaminémie A provoquée par
voie orale, ses relations avec l'évo-
lution journalière de la densité opti-
que du sérum.
Rev. Franç. d'études clin. et biol.
1960, 5, 190.
- 2 - BEAUMONT J.L.
L'activité spécifique des protéines
M. Vers un nouveau critère de classi-
fication des myélomes et des macroglo-
bulinémies.
Rev. Franç. d'Etudes clinique et bio-
logique. 1967, 12, p.319-327.
- 3 - BEAUMONT J.L., ARDAILLOU R.
L'épreuve d'hypervitaminémie A provo-
quée. Revue Franç. d'études clinique
et biologique. 1959, 4, p.40-43.
- 4 - BEAUMONT J.L. et BEAUMONT V.
L'hypervitaminémie A provoquée par voie
orale et métabolisme des chylomycrons.
I le transport sanguin de la vitamine
A absorbée.
Revue Franç. d'études clin. et biol.
1960, 5, 593.

- 5 - BEAUMONT J.L. et BEAUMONT V.
L'hypervitaminémie A provoquée par
voie orale métabolisme des chylomi-
crons. 2 Le passage de la vitamine A
ingérée dans un chylothorax.
Rev. Franç. d'études clin. et biol.
1960, 5, 598-599.
- 6 - BEAUMONT J.L. et BEAUMONT V.
La phase initiale "post prandiale"
du métabolisme des lipides dans
l'athérosclérose coronarienne.
Pathologie biologie, 1962, 10,
p.281-286.
- 7 - BEAUMONT J.L., BEAUMONT V. et JACOTOT B.
Un nouveau cas d'hyperlipidémie par
auto-anticorps. Son traitement par la
D.pénicillamine.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1967, 118, p.709-716.
- 8 - BEAUMONT J.L., LELLOUCH J. et
SWYNGHEDAUW B.
Hyperlipidémie post-prandiale et hy-
perlipidémie dans les maladies par
athérosclérose.
J. Athéroscl. Res. 1965, 5, p.125-134.
- 9 - BEAUMONT J.L. and LENEGRÉ J.
Vitamin A tolerance test and fat
metabolism disorders, in angina
pectoris.
American Heart Journal, 1958, 58,
p.163-170.
- 10 - BEAUMONT J.L., POULIN M.F., JACOTOT B.
et BEAUMONT V.
Myélome et hyperlipidémie. Nature de
l'activité spécifique antilipoprotéi-
ne. Nouvelle Revue Française d'héma-
tologie, 1967, 7, p.481-498.

- 11 - BEAUMONT J.L., SWYNGUEDAUW B.,
BEAUMONT V. et CLAUDE J.R.
Les troubles du métabolisme des lipi-
des dans l'athérosclérose humaine.
Acta Cardiologica, 1966, suppl. II,
p.349-373.
- 12 - BOWLES W.H., TUCSON Ph.D.
Influence of insulin on liver vitamin
A in rats.
Diabetes - 1967, 16, p.704-707.
- 13 - CARR F.W. and PRICE E.A.
Color reactions attributed to vita-
min A.
Biochem. J. 1926, 20, p.497-501.
- 14 - CLARK I. and COLBURN R.W.
A relation between vitamin A
metabolism and cortisone.
Endocrinology, 1955, 56, p.232-238.
- 15 - DAVID J.S.K. and GANGULY J.
Further studies on the mechanism of
absorption of vitamin A and choleste-
rol. Indian Journal of Biochemistry
1967, 4, 14-17.
- 16 - DESMUKH and GANGULY J.
Demonstration of oxydation and
reduction of retinal in rat intestine.
Indian Journal of Biochemistry, 1967,
4, p.18-21.
- 17 - DESMUK H., MALATHI P., SUBBARAO K.
and GANGULY J.
Absorption of vitamin A acid in rat
intestine.
Indian Journal of Biochemistry
1964, 1, p.164.

- 18 - DEUELS H.J.
The lipids tome II et III.
Interscience ed. New-York 1955.
- 19 - EMBREE N.D., AMES S.R., LEHMANN R.N.
and HARRIS P.L.
Determination of vitamin A in Glick
D. Methods of biochemical analysis
Interscience ed. New-York 1957, 4,
p.43.
- 20 - GRAVESEN K.J.
Vitamin A and carotene in serum from
healthy Danish subjects.
Scandinavian journal of clinical
laboratory investigation.
1967, 20, p.57-62.
- 21 - KRINSKY N.I., CORNWELL D.G. and
ONCLEY J.L.
The transport of vitamin A and
carotenoids in human plasma.
Arch. Biochem. Biophys. 1958, 73,
p.233.
- 22 - MILDRED J., BENNETT Ph.D., BARBARA F.
and MEDWADOWSKI M.S.
Vitamin A, vitamin E and lipids in
serum of children with cystic
fibrosis or congenital heart defects
compared with normal children.
American journal of clinical nutrition.
1967, 20, p.415-421.
- 23 - MOORE Th.
Vitamin A.
Elsevier ed. Amsterdam, 1967.
- 24 - RAOUL Y.
The transport of vitamins in the
blood in : Transport fonction of

plasma proteins . West European
Symposium on Clinical Chemistry.
vol.5, p.99. P. Desgrez and P.M. de
Traverse, Elsevier ed. Paris 1965.

25 - RAOUL Y. et JANOT NM.

Sur le dosage de la vitamine A et du
carotène dans le sang.

Bull. Soc. Chim. Biol. 1941, 23, p.78.

26 - SWINGHEDAUW et BEAUMONT J.L.

L'épreuve d'hypervitaminémie A pro-
voquée ses relations avec l'évolution
journalière de la glycéridémie.

Arch. des maladies du coeur et des
vaisseaux (Revue de l'athérosclérose)
1964, suppl. 2 p. 78.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

